

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 2 (323) Февраль 2022

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (323) 2022

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 monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board 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 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 კოლეგიის 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 ბაზებიდან.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Общества Ограниченной Ответственности “Грузинская Деловая Пресса”.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николоз Пирцхалаишвили

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа** - председатель Научно-редакционного совета  
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 Гогияшвили, 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.com](http://www.geomednews.com)

**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](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto:nikopir@geomednews.com)

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

© 2001. ООО Грузинская деловая пресса

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats by LLC Georgian Business Press. Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **EDITOR IN CHIEF**

Nikoloz Pirtskhalaishvili

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Elene Giorgadze

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

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 Kvirkevelia, 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, 4<sup>th</sup> 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](http://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](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.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](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 შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Varganova A., Darvin V., Krasnov E., Skalskaya N.</b> CLINICAL EFFECTIVENESS OF EARLY ENTERAL NUTRITION IN PATIENTS WITH SMALL INTESTINE RESECTION .....	7
<b>Venher I., Kostiv S., Selskiy B., Faryna I., Orlov M., Tsiupryk N., Kovalskiy D.</b> INTRAOPERATIVE LEVELS OF COAGULATION FACTORS IN PATIENTS TREATED WITH OPEN AND ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION OF OCCLUDED TIBIAL ARTERIES.....	11
<b>Бугридзе З.Д., Грубник В.В., Парфентьев Р.С., Воротынцева К.О.</b> ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНОЙ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ .....	17
<b>Бодня А.И., Бутенко Л.Л., Грузевский А.А.</b> КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВМ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ.....	23
<b>Бахтияров К.Р., Бобров Б.Ю., Лубнин Д.М., Волкова П.А.</b> РОЛЬ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМИОЗА (ОБЗОР).....	30
<b>Markin L., Fartushok T., Mrochko Yu., Pidhirnyj Y.</b> MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 – OWN EXPERIENCE.....	38
<b>Почуева Т.В., Гарюк Г.И., Лозовая Ю.В., Меркулов А.Ю.</b> МНОГОФАКТОРНЫЕ МЕТАТИМПАНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА (ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ).....	47
<b>Дахно Л.А., Вышемирская Т.А., Бурлаков П.А., Стороженко К.В., Флис П.С.</b> ОЦЕНКА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ДЕТЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, 3D ЦЕФАЛОМЕТРИИ И ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР) .....	54
<b>Pavlov B., Romanenko V.</b> INTERVENTIONAL COMBINED RADIOFREQUENCY METHOD IN THE TREATMENT OF CHRONIC LUMBOSACRAL RADICULAR PAIN ASSOCIATED WITH MODERATE DISC HERNIATION .....	60
<b>Oniani B., Shaburishvili T., Beselia K., Megreladze I.</b> ENDO-ACAB EARLY POSTOPERATIVE PERIOD RESULTS: ANALYSIS AND COMPARISON.....	67
<b>Gvasalia T., Kvachadze I., Giorgobiani T.</b> CORRELATION OF THERMAL PAIN PERCEPTION AND HOSTILITY IN MALES AND FEMALES DURING PHYSIOLOGIC STARVATION.....	71
<b>Огоренко В.В., Кириченко А.Г., Корнацкий В.М., Гненная О.Н., Томах Н.В.</b> НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЮДЕЙ, КОТОРЫЕ ЖИВУТ С ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА .....	77
<b>Nurzhitov N., Sanaubarova A., Nugmanova Zh., Ali S., Akbay B.</b> ARV DRUG RESISTANCE MUTATIONS AMONG A6 SUBTYPE PLWH IN KAZAKHSTAN.....	82
<b>Умаров Ф.Х., Матанов З.М.</b> МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ .....	89
<b>Dobryk D., Dobryk O., Dobryansky D.</b> THE EFFECT OF ENTERAL LACTOFERRIN SUPPLEMENTATION IN PREVENTION OF MORBIDITY ASSOCIATED WITH IMMATURE DIGESTIVE TRACT IN PREMATURE INFANTS: PROSPECTIVE COHORT STUDY .....	94

<b>Горбатюк О.М., Боднар О.Б., Момотов А.А., Курило Г.В.</b> БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА У ПОДРОСТКОВ.....	101
<b>Shkorbotun V., Liakh K., Shkorbotun Y.</b> COMPARISON OF LONG-TERM CLINICAL RESULTS OF MICRODEBRIDER AND COLD BLADE ADENOIDECTOMY .....	106
<b>Ghibradze G., Vadachkoria Z., Dzidziguri L., Mikadze M., Modebadze I., Rusishvili L., Dzidziguri D.</b> DEVELOPMENT OF NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS IN EXPERIMENT.....	112
<b>Nechiporuk V., Nebesna Z., Didyk N., Mazur O., Korda M.</b> MICROSCOPIC CHANGES OF THE KIDNEY IN EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE BACKGROUND OF HYPER- AND HYPOTHYROIDISM.....	116
<b>Tissen I., Magarramova L., Badrutdinov R., Takeeva Z., Proshin S., Shabanov P.</b> POSSIBLE ROLE OF KISSPEPTIN IN TESTOSTERONE-INDEPENDENT REGULATION OF SEXUAL MOTIVATION IN MALE RATS.....	122
<b>Fik V., Mykhalevych M., Matkivska R., Paltov Ye.</b> FEATURES OF MORPHOLOGICAL RECONSTRUCTION OF PARADENTIUM ON THE BACKGROUND OF SIX-WEEK OPIOID ACTION WITH FURTHER WITHDRAWAL AND COMPLEX TREATMENT DURING FOUR WEEKS IN THE EXPERIMENT .....	126
<b>Bukia N., Butskhrikidze M., Machavariani L., Svanidze M., Nozadze T.</b> GENDER RELATED DIFFERENCES IN SEX HORMONE-MEDIATED ANXIOLYTIC EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC STIMULATION DURING IMMOBILIZATION STRESS .....	131
<b>Канзюба А.И., Ярьсько А.В., Климовицкий Ф.В., Канзюба М.А., Попюрканич П.П.</b> БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРИ НЕСТАБИЛЬНЫХ ЧРЕЗВЕРТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ .....	137
<b>Prosekov A., Vasilchenko I., Osintsev A., Braginsky V., Gromov E., Vasilchenko N.</b> IMPACT OF NON-CONTACT ELECTROMAGNETIC RADIATION ON LIVING ORGANS AND TISSUES ....	145
<b>Brkich G., Pyatigorskaya N., Zyryanov O., Melnikova T., Tuaeva N.</b> IN SILICO PROFILING OF THE NEW ALLOSTERIC MODULATOR OF AMPA RECEPTORS.....	151
<b>Rurua M., Machavariani K., Sanikidze T., Shoshiashvili V., Pachkoria E., Ratiani L.</b> THE ROLE OF ANGIOTENSIN -2 IN THE PATHOGENESIS OF SEPTIC SHOCK DURING MULTIORGAN DYSFUNCTION SYNDROME (REVIEW).....	157
<b>Самсин И.Л., Кунев Ю.Д., Тимуш И.С., Шахман Н.В., Чёрный Г.А., Баранчук В.В.</b> ОСОБЕННОСТИ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ.....	161
<b>Муляр Г.В., Журавель Я.В., Музыка А.А., Черняк Е.Ю., Качинская М.А., Орловская И.Г.</b> МЕЖДУНАРОДНО-ПРАВОВЫЕ, РЕГИОНАЛЬНЫЕ И ОТРАСЛЕВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ СТАНДАРТЫ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОПЫТ УКРАИНЫ .....	167
<b>Логвиненко Б.А., Подоляка А.М., Дьомин Ю.М., Колесникова И.А., Салаева К.А.</b> ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ КОРРУПЦИИ ПРИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПКАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	175
<b>Kikodze N., Nemsadze K., Anuoluwap O., Enoch O., Intskirveli M.</b> THE SHORT- AND LONG-TERM IMPACTS OF INTRAOSSEOUS CATHETERIZATION TRAINING ON MEDICAL STAFF'S READINESS TO STABILIZE CRITICAL PATIENTS AT THE PEDIATRIC EMERGENCY DEPARTMENT.....	180

## CLINICAL EFFECTIVENESS OF EARLY ENTERAL NUTRITION IN PATIENTS WITH SMALL INTESTINE RESECTION

<sup>1</sup>Varganova A., <sup>2</sup>Darvin V., <sup>1</sup>Krasnov E., <sup>1</sup>Skalskaya N.

<sup>1</sup>Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut; <sup>2</sup>Surgut State University, Russia

The main causes of acute disturbance of mesenteric circulation are thrombosis and thromboembolism in the pool of the upper mesenteric arteries and veins, straddling intestinal obstruction, and impaired hernias. This pathology is present in 0.1-0.2% of patients. In most cases, this pathology leads to resection of the small intestine [1,2]. Postoperative lethality after the small intestine resection is 68% [3]. High levels of postoperative lethality are associated with late hospitalization and late surgical intervention, often performed in conditions of necrosis and common peritonitis.

The reasons for this include the sterility of the clinical picture in the acute mesenteric circulation disorder, the absence of pathognomonic symptoms in the first hours of the disease, and severe comorbidity. The cause for postoperative lethality is also intestinal insufficiency. This failure develops in patients who had extensive small intestine resections. Lethality among patients with intestinal insufficiency is 40-45%.

Acute intestinal obstruction is a common cause of acute mesenteric circulation disruption. Changes in the intestine and abdominal cavity depend on the acute intestinal obstruction type. With straddling intestinal obstruction, a section of the intestine with a mesentery is compressed, and blood circulation is disturbed in the intestinal wall. As a result, ischemic and necrobiotic changes develop rapidly in the intestinal wall.

Although modern surgery and intensive care do everything possible to save lives, 17-21% of patients die from acute intestinal obstruction [4,5]. This pathology occurs in about 5 people per 100 thousand population. The frequency reaches up to 5% in emergency surgery.

There are also many patients with hernias (approximately 2% of the total population). Impaired hernias occur in 8-20% of patients with external abdominal hernias. 10% of patients die from this disease.

Early enteral nutrition plays an important role in the treatment of patients with severe pathologies. Enteral nutrition ensures the full production of proteins, fats, carbohydrates, and trace elements. Early enteral nutrition ensures the protective barrier safety of the small intestine mucosa. There is a direct link between patients' trophological insufficiency and their lethality [6,7]. Surgery is an aggressive intervention and causes a complex of compensatory - adaptive reactions, for example, hypermetabolism - hypercatabolism syndrome. This syndrome is associated with the process of decay, prevailing over synthesis processes.

All types of metabolism (protein, carbohydrate, and fat metabolism) change. As a result, the negative nitrogen balance increases, and fatty acids, ketone bodies, etc. accumulate. In this state, all medical measures are ineffective. If timely measures to eliminate these disorders are not available, the pathological process can develop into multiple organ insufficiency. The body must receive sufficient energy and nutrients to accelerate the recovery of homeostasis after surgical damage [8,9]. Protein is the main plastic human body substance.

One g of nitrogen is contained in 6.25 protein, forming 25 g of muscle mass. The enteral nutrition goal is a loss of one's own protein minimizing and ensuring cell proliferation during reparative processes.

Early enteral nutrition is more physiological than parenteral nutrition. The main position for assigning nutritive metabolic support is "If the GI works, use it, and if it does not, make it work". The gut is not just an organ that supplies the body with nutrients; it also needs nutrients to maintain metabolic, immune, endocrine, and barrier functions.

Enteral nutrition provides intraluminal mucosal epitheliocyte regeneration trophy and its barrier function. Early enteral nutrition serves to preserve the structural integrity and multifunctional activities of the GI. Morphofunctional GI involvement has great importance in patients in critical condition after surgery. The inhibitory autonomic nervous system impulses inhibit the smooth intestinal muscles' contractility.

If the intestinal walls are over-stretched, tissue hypoxia develops, and absorption processes are suppressed. The result of these pathological processes is the activation of intraluminal rot and fermentation, the formation of toxic metabolic products. The decomposing chymus serves as a favorable environment for rapid growth and reproduction of the thin-intestinal flora. All these factors lead to the inhibition of the small intestine barrier's function.

As a result, all bacterial exo- and endotoxins enter the portal and later systemic bloodstream. Therefore, the enteral nutrient introduction maintains the morphofunctional state of enterocyte membranes, which play the main role in wall digestion [10].

The earlier enteral nutrition starts, the better the prognosis: survival rate is increased, hospital stay time and mortality are reduced [11].

Currently, there are a few works dedicated to the early enteral nutrition's effectiveness in resection of the small intestine [2].

The purpose of the work is to describe the results of treatment for patients with emergency surgeries of small intestine pathologies and the nutritional support program using optimization.

**Material and methods.** The study was prospective. We conducted this study based on the Surgut District Clinical Hospital OU in patients hospitalized for emergency indications in a surgical hospital. Sixty patients were involved in the study.

The criteria for patients were: age over 18 years, the emergency nature of the operation, the volume of surgery (the small intestine resection with the anastomosis formation), urgently operated on the small intestine.

Patients were divided into two groups depending on the nutritive support type: the main group (n-30) - enteral nutrition, the control group (n-30) - parenteral nutrition.

Groups were comparable in age, sex, trophological status, small intestine resection volume, anastomosis species, and time from hospital admission to operative treatment.

All patients had diagnostic measures set to establish a diagno-

sis according to national clinical recommendations upon admission to the hospital.

Also, patients underwent additional instrumental studies: abdominal organs ultrasound examination - 14 patients (23.3%), radiography of abdominal organs - 36 patients (60%), and computed tomography of abdominal organs - 10 patients (16.7%)

Acute mesenteric circulation disturbance was detected in 26 patients (43.3%), acute thin-intestinal obstruction (strangulation) in 19 patients (31.7%), and impaired hernia in 15 patients (25%).

According to the WHO classification, patients were divided by age (2020): 18-44 years, 45-59 years, 60-74 years, and 75-90 years.

18-44 years - 7 patients (%), 45-59 years - 11 patients (%), 60-74 years - 35 patients (%), 75-90 years - 7 patients (%). Median age (range) in the main group: 33-80 years, and the control group: 35-80 years;  $p=0.322$ .

The time from admission to surgical treatment (hours): in the main group  $2.4 \pm 1.87$ , and in the control group  $2.4 \pm 1.74$ ;  $p=0.693$ .

Information about the patients' trophological status is available in Table 3. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation. No statistically significant differences between the main and control groups were detected for all the analyzed indicators of trophological status.

We divided patients into two groups depending on the resection volume: segmental resection under 1 m and extensive resection with a remaining segment over than 1 m.

In the 30 minutes before the incision preoperative period, all patients underwent antibiotic prophylaxis with the preparation of amoxicillin/clavulanic acid 1.5 g intravenously jet and VTEO prevention according to Russian clinical recommendations.

After the resection of the affected segment, all patients formed a single-row manual anastomosis Vicril + 3/0 with strengthening with the plate "TACHOCOMB". The surgical treatment was completed by installing a nasointestinal probe carried out distal

to the Treitz ligament by 30-40 cm, which made it possible to carry out active early hydration of patients from the first hours, even with impaired motor evacuation function of the stomach.

In the postoperative period, patients of both groups received the intensive care unit; this complex therapy included infusion and prevention of stress ulcers and venous thromboembolic complications. All patients underwent multimodal analgesia.

On the first day of the postoperative period, the main group's patients (30) were injected with a monomer-saline enteral solution 500 ml dropwise through a nasogastric or nasointestinal probe at a rate of administration of 3 ml/minute. Every 3 hours, the residue mandatory control was performed by active or passive aspiration of intestinal contents.

On the second day, in patients who were not scheduled to undergo stage relaparatomies, in addition to a monomer-saline enteral solution, a specialized enteral mixture "Intestamine" was introduced, containing glutamine and antioxidants. The volume of the mixture administered was 300-500 ml per day at a rate of 20 ml/hour. It is mandatory to introduce enterosorbents "Neosmectin" in the first 3 days, for active entesorption and prevention of translocation of microflora. The nutrient mixture was delivered using the KANGAROO Pump infusomate.

Minimal enteral nutrition provides cell nutrition of the small intestine mucosa, improves intraluminal trophy, and maintains GI barrier function. Due to the well-chosen enteral nutrition, the consequences of hypermetabolism-hypercatabolism syndrome weaken, which contributes to an intestinal function faster restoration [6,7].

On the third day, in addition to the intestamine introduction and a monomer-saline solution, the patients were injected with a 300 ml/day polymer nutrient mixture; the dose was gradually increased to 1,000 ml per day. Patients did not have dyspeptic disorders.

Table 1. Distribution by age and sex in the main group

Sex	Age			
	18-44	45-59	60-74	75-90
Male	2	3	10	3
Female	1	2	8	1
Total	3	5	18	4

Table 2. Distribution by age and sex in the control group

Sex	Age			
	18-44	45-59	60-74	75-90
Male	2	4	10	2
Female	2	2	7	1
Total	4	6	17	3

Table 3. Trophological status

	Main group	Control group	p - significance level
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 $\pm$ 4.26	24.1 $\pm$ 2.73	0.246
Shoulder circumference	24.6 $\pm$ 2.80	24.3 $\pm$ 3.29	0.810
Total protein (g/l)	63.8 $\pm$ 3.41	63.3 $\pm$ 2.61	0.886
Albumin (g/l)	41.5 $\pm$ 2.85	41.0 $\pm$ 2.91	0.537
Absolute lymphocyte count (1 * 10 <sup>9</sup> ) (1*10 <sup>9</sup> )	1.58 $\pm$ 0.248	1.67 $\pm$ 0.325	0.330

Table 4. Postoperative complications

	Main group	Control group	p - significance level
<b>Complications</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>0.153</b>
failure of anastomosis	1	6	0.044
abdominal abscess	1	2	
infiltrate in the abdominal cavity in anastomosis zone	-	2	
acute early intestinal obstruction	2	1	
early sintered intestinal obstruction	-	1	
eventration	1	-	

After the active peristaltic was restored, the nasointestinal probe was removed, and the patients were fractionally administered oral nutrient mixtures for 1-2 days in the amount of 25-30 kcal/kg/day with a further gradual decrease in their oral intake and administration of patients in accordance with the clinical situation of the therapeutic diet.

The control group of 30 patients after the operation were transferred to full parenteral nutrition. The preparation of Smof cabiven (3 in 1) was used peripherally. Perfusor compact S device provided parenteral feeding. In order to prevent venous catheter thrombosis, it was washed with a heparin solution of 25-30 units per kilogram of body weight per day once a day.

Administered preparation's volume was individually determined according to the calculation of protein-energy demand of each patient.

For all other therapy parameters in the postoperative period, there were no differences.

To determine the basal metabolism, the intensity was determined using the Harris-Benedict formula:

$$GS (\text{men}) = 66.5 + (13.7 \times MT) + (5 \times P) - (6.8 \times V)$$

$$GS (\text{women}) = 655 + (9.5 \times MT) + (1.8 \times P) - (4.7 \times V), \text{ where}$$

MT body weight, kg; P body length, cm; B age. The corresponding metabolic correction coefficients were sequentially inserted in this formula depending on the specific situation (namely, the activity factor - bed rest 1.1, damage factor 1.3) to determine DPE.

The final points of the comparative analysis of this study:

- Functional - GI function recovery time (occurrence of active restaltic noises);

- Incidence of dyspeptic disorders;
- Frequency of postoperative intraperitoneal complications
- Postoperative lethality;
- Duration of inpatient treatment.

We processed the data using the software GraphPadPrism 8.0.1.

We applied the Mann-Whitney U-test to compare continuous variables (age, time to surgery, measures of trophological status, time to initiation of active peristalsis). We used the exact Fischer test and the Donbass 2 test to compare discrete variables (gender, diagnosis, comorbidities, resection volume, postoperative complications). We calculated, using the survival analysis method, the length of patients' stay in the hospital. This model made it possible to most accurately assess the staying period of patients in the aggregate before the terminal event (in this case, discharge from the hospital), as well as to use censored data. We did not consider p values less than 0.05 to be significant.

**Results and discussions.** We analyzed laboratory indicators: the level of total protein, albumin, and transferrin in the blood

in dynamics (before the operational intervention, as well as on the first, fifth, seventh, and tenth days after the operation). We compared the main and control groups' data with the Mann-Whitney U-test. We presented the obtained data in Tables 4-6 as mean±standard deviation. There are no statistically significant differences in total protein, albumin, and transferrin levels prior to surgery between groups. At the same time, we observed a significantly faster recovery of all the examined laboratory indicators in the postoperative period in the experimental group compared to the control group. We found no statistically significant differences (p=0.319) in the two groups (main %, control %) in the incidence of postoperative complications. We identified fewer cases of anastomosis insolvency in the main group (p=0.044) compared to the control group. Postoperative complications are shown in Table 4.

Anastomosis failure and abdominal abscess were the most common death causes. In the main group (3 patients), postoperative mortality was lower than in the control group (6 patients). However, these differences were not statistically significant (p=0.278).

In the main group, active intestinal peristalsis appeared much earlier (22.9±4.47 h) than in the control group (66.1±6.81 h). Data are presented as mean±standard deviation. The differences found were statistically significant (p<0.0001).

In the main group of patients, we identified a statistically significant reduction in inpatient length of stay compared to control (p=0.0005). The median length of hospital stay was 14 days in the main group compared to 18 days in the control group.

**Conclusions.** The presented phased early enteral nutrition program in with small intestinal resection patients has proven to be clinically effective. The functioning of the gastrointestinal tract stopped faster due to the early restoration of protein-energy needs, the frequency of anastomosis healing disorders decreased, the duration of inpatient treatment was reduced, and postoperative lethality decreased. It means that enteral nutrition needs to be actively introduced among patients with resection of the small intestine in clinical practice.

## REFERENCES

1. Баешко АА, Климчук СА, Юшкевич ВА. Причины и особенности поражений кишечника и его сосудов при остром нарушении брыжеечного кровообращения. Хирургия. 2005;4:57-60.
2. Краснов ЕА, Дарвин ВВ, Варганова АН, Бубович ЕВ, Климова НВ, Видуто ВЕ. Экспериментальное обоснование раннего энтерального питания при резекции тонкой кишки. Вестник СУРГУ Медицина. 2019;4:94-102.

3. Климова НВ, Ильканич АЯ, Дарвин ВВ. Компьютерная томография в диагностике острого нарушения мезентериального кровообращения. Радиология. Практика. 2013;3:32–7.
4. Шестопапов АЕ, Лейдерман ИН, Свиридов СВ. Метаболический ответ организма на стресс: Национальное руководство. Парентеральное и энтеральное питание. 2014. 142–160 р.
5. Макарова ЕЕ. Роль ультразвукового исследования в диагностике острой тонкокишечной непроходимости: Автореф. дис... канд. мед. наук. Москва: Российский государственный медицинский университет федерального агентства министерства здравоохранения и социального развития; 2005.
6. Петухов АБ, Лященко ЮН. Питание больных с синдромом короткой кишки. В кн.: Лященко Ю.Н., Петухов А.Б. основы энтерального питания. Москва: Вега-Интел; 2001. 195–237.
7. Парентеральное питание в интенсивной терапии и в хирургии. Методические рекомендации Минздравсоцразвития России. 2006.
8. Bruzoni M, Sudan DL, Cusick RA, Thompson JS. Comparison of Short Bowel Syndrome Acquired Early in Life and During Adolescence. Transplantation [Internet]. 2008 Jul 15;86(1):63–6. Available from: <https://journals.lww.com/00007890-200807150-00012>
9. Kulkarni H, Bihari S, Prakash S, Huckson S, Chavan S, Mamtani M, Pilcher D. Independent Association of Glucose Variability With Hospital Mortality in Adult Intensive Care Patients: Results From the Australia and New Zealand Intensive Care Society Centre for Outcome and Resource Evaluation Binational Registry. Crit Care Explor. 2019 Aug 1;1(8):e0025
10. ApSimon M. Dispelling myths about intravenous fish oil-based lipid emulsions: a clinical perspective. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018 Mar;21(2):97-103. doi: 10.1097/MCO.0000000000000445
11. Луфт ВМ. Энтеральное питание больных в неотложной медицине. СПб: Фирма «Стикс»; 2015. 16–27 р.

## SUMMARY

### CLINICAL EFFECTIVENESS OF EARLY ENTERAL NUTRITION IN PATIENTS WITH SMALL INTESTINE RESECTION

<sup>1</sup>Varganova A., <sup>2</sup>Darvin V., <sup>1</sup>Krasnov E., <sup>1</sup>Skalskaya N.

<sup>1</sup>Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut; <sup>2</sup>Surgut State University, Russia

The aim of the study: to improve the results of treatment of patients with emergency surgical pathology of the small intestine by optimizing the nutritional support program. The analysis of nutritional support schemes for 60 patients was carried out. All patients underwent surgery on the small intestine (30 patients in the enteral nutrition group, 30 patients in the parenteral nutrition group). The study examined the recovery time of gastrointestinal function, the frequency of postoperative complications, postoperative mortality, and the duration of inpatient treatment in the study groups.

An early step-by-step program of enteral nutrition in patients with small intestine resection helps to restore the need for protein and energy as quickly as possible.

This program has a positive effect on the earlier restoration of gastrointestinal function and reduces the frequency of anasto-

mosis healing disorders, the duration of inpatient treatment, and postoperative mortality.

**Keywords:** step-by-step program of enteral nutrition, small intestine resection, postoperative recovery.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕЗЕКЦИЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ

<sup>1</sup>Варганова А.Н., <sup>2</sup>Дарвин В.В., <sup>1</sup>Краснов Е.А., <sup>1</sup>Скальская Н.Т.

<sup>1</sup>Сургутская областная клиническая больница; <sup>2</sup>Сургутский государственный университет, Россия

Цель исследования - улучшить результаты лечения пациентов с экстренной хирургической патологией тонкой кишки за счет оптимизации программы нутритивной поддержки.

Проведен анализ схем нутритивной поддержки 60 пациентов, которым выполнена операция на тонком кишечнике (30 пациентов - в группе энтерального питания, 30 пациентов - в группе парентерального питания). В ходе исследования изучали время восстановления функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), частоту послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность и продолжительность стационарного лечения в исследуемых группах.

Ранняя поэтапная программа энтерального питания у пациентов с резекцией тонкой кишки помогает как можно быстрее восстановить потребность в белке и энергии. Данная программа положительно влияет на более раннее восстановление функции ЖКТ, снижает частоту нарушений заживления анастомозов, сокращает продолжительность стационарного лечения и снижает послеоперационную летальность.

## რეზიუმე

ადრეული ენტერული კვების კლინიკური ეფექტურობა პაციენტებში წერილი ნაწლავის რეზექციის შემდგომ

<sup>1</sup>ავარგანოვა, <sup>2</sup>ვ.დარვინი, <sup>1</sup>ე.კრასნოვი, <sup>1</sup>ნ.სკალსკაია

<sup>1</sup>სურგუტის საოლქო კლინიკური საავადმყოფო; <sup>2</sup>სურგუტის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა წერილი ნაწლავის გადაუდებელი ქირურგიული პათოლოგიის მქონე პაციენტების მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება ნუტრიციული მხარდაჭერის პროგრამის ოპტიმიზების გზით.

ნატარებულია 60 პაციენტის ნუტრიციული მხარდაჭერის სქემების ანალიზი, რომელთაც ჩატარდა ოპერაცია წერილ ნაწლავზე (30 პაციენტი - ენტერული კვების ჯგუფი, 30 პაციენტი - პარენტერული კვების ჯგუფი). საკვლევ ჯგუფებში შესწავლილია საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ფუნქციის აღდგენის დრო, პოსტოპერაციული გართულებების სიხშირე, პოსტოპერაციული ლეტალობა და სტაციონარული მკურნალობის ხანგრძლივობა.

ენტერული კვების ადრეული ეტაპობრივი პროგრამა

პაციენტებში წერილი ნაწლავის რეზექციით ხელს უწყობს ცილებისა და ენერჯის მოთხოვნილების რაც შეიძლება სწრაფ აღდგენას. აღნიშნული პროგრამა დადებითად მოქმედებს საჭმლის მომწელებელი

ტრაქტის ფუნქციის უფრო ადრეულ აღდგენაზე. ამცირებს ანასტომოზების შესორცების დარღვევების სისშირეს, სტაციონარული მკურნალობის ხანგრძლივობას და პოსტოპერაციულ ლეტალობას.

## INTRAOPERATIVE LEVELS OF COAGULATION FACTORS IN PATIENTS TREATED WITH OPEN AND ENDOVASCULAR REVASCLARIZATION OF OCCLUDED TIBIAL ARTERIES

<sup>1</sup>Venher I., <sup>1</sup>Kostiv S., <sup>1</sup>Selskiy B., <sup>1</sup>Faryna I., <sup>1,2</sup>Orlov M., <sup>1</sup>Tsiupryk N., <sup>1</sup>Kovalskiy D.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Surgery №2;  
<sup>2</sup>Municipal Enterprise Hospital №2 named after VP Pavlusenka of Zhytomyr City Council, Ukraine

Peripheral arterial disease (PAD) is the narrowing or occlusion of blood vessels reaching the upper limbs or lower limbs from the heart. The occlusion is usually due to the build-up of plaques from fat deposition (atherosclerosis), whether the cause is malnutrition or pathological states such as dyslipidemia. Other causes include thrombosis (formation of a blood clot in a vessel), embolism (a dislodged thrombus), vasculitis (inflammation of vessel), and even trauma [1]. Vessels in the leg are more prone to this development, due to the effect of gravity and static position when standing or sitting. The people who are at higher risk for PAD include the geriatric population (older than 60 years), diabetics, hypertensives, and patients with dyslipidemias [2].

The characteristic symptom is claudication (pain on walking) which is relieved on rest; this pain can be felt at any point on the leg distal to the occlusion. For example, occlusion of the anterior tibial artery can lead to pain being felt on the soles of the feet when walking. This may lead to confusion on the diagnosis, but proper clinical examination can easily pinpoint the etiology. In this case, simple palpation of the dorsal pedal artery can help determine if there is a possible blockage or not. Other signs include cold clammy skin, diminished or absent pulses, muscle atrophy, and worst-case scenario ulcer formation [1].

Clinically PAD can be diagnosed bedside by applying ankle-brachial index, an examination technique that compares the blood pressure in the legs with the arms. Delayed pulses felt in the leg compared to the arm would hint at an underlying obstruction. Radiographic techniques include ultrasound Doppler to determine blood flow and magnetic resonance angiography (MRA) [3]. Alternative non-invasive techniques are transcutaneous oximetry, skin perfusion pressure, and pulse volume recording (PVR) [4].

Following diagnosis, the next step in evaluation utilizes the Global Limb anatomic staging system (GLASS), which comprises two concepts, target arterial path (TAP) and limb-based patency (LBP). The former is the ideal arterial pathway chosen to restore blood flow, while the latter is the maintenance of that flow from groin to ankle [5].

The focus of all endeavors towards such a patient is to prevent the end stage of PAD, namely chronic limb-threatening ischemia (CLTI). Management can be divided into medical and surgical. In medical treatment, patients are given antithrombotics empirically; antiplatelets like clopidogrel are foremost [6]. In addition to this low-dose aspirin and agents like rivaroxaban are given alone or simultaneously [7]. High-intensity statintherapy is next to be considered when dealing with cardiovascular complications especially related to dyslipidemia [8].

It was also established by a retrospective cohort that the use of high-intensity statins (e.g. atorvastatin) had reduced mortality and amputation rates in patients [9]. While not directly affecting occlusions, the use of anti-hypertensives and anti-diabetic medications is supported by the guidelines [10,11].

For surgical treatment, the choice between open surgery versus endovascular revascularization needs to be based on the severity of limb ischemia [12]. The use of open or endovascular thrombolysis differs from hospital to hospital [13]. But statistics show that surgeons have become more liberal in the use of revascularization techniques like bypass and angiography [14]. Whether this is due to the convenience and immediate results offered by these techniques or lack of fear of repercussions for unnecessary surgical adventure is unclear.

Data collected from various studies have shown that most patients are not investigated properly before being treated with amputation [15]. Even if diagnostic radiographic intervention was done, a thorough test on the markers of coagulation was not emphasized. Since our study focuses on said markers pre-operatively and intraoperatively, it is only suitable for elaboration to be done on the nature of these coagulation factors, particularly fibrinogen.

Since finding many years ago, research on fibrinogen has revealed noteworthy characteristics. Its intricate role in hemostasis is supported by its simple yet large structure (a hexameric homodimer). Like most coagulation factors, fibrinogen is secreted from the liver and is upregulated during inflammatory

responses. Its synthesis is regulated at the transcriptional and translational levels [16].

Fibrinogen itself can be made into variants by splicing. Each variant has unique properties and contributes to coagulation changes. When looking at its role during coagulation, fibrinogen conversion to fibrin occurs via thrombin-mediated proteolytic cleavage. This produces intermediate protofibrils and mature fibers all of which provide strength to the clots [16].

Fibrin on the other hand is regulated by various genes as well as biochemical and environmental factors, all of which allow for dynamic kinetics of formation and structure. Both fibrinogen and fibrin can interact with plasma proteins and receptors on platelets, leukocytes, and endothelial cells, to augment hemostasis and thrombosis. This can happen in any state of inflammation, infection, pregnancy, or even cancer. Disorders in fibrinogen levels or functional ability can increase the risk of bleeding, thrombosis, and infection [16].

On the subject of infrainguinal arteries, a clear image should be kept in mind on the particular anatomy of the blood vessels. The arteries include femoral, popliteal, tibial, dorsal pedal, and all associated branches. Of these, the posterior tibial artery is located behind the tibial bone but underneath the calf muscles, sandwiched between the soleus and deep muscles of the leg (flexor digitorum posterior tibialis, and flexor hallucis). Since the soleus muscle acts as a secondary heart (in that it assists inflow of blood during contractions) under normal circumstances clots or atherosclerotic build-up should not occur. This is easily altered in sedentary lifestyles where there is little use of leg muscles [17]. This is further aggravated by conditions of diabetes which are well known to cause derangement of lipid profiles.

The posterior tibial artery ultimately descends behind the medial malleolus and enters the sole of the foot to divide into the medial and lateral tarsal arteries by crossing underneath the flexor retinaculum. This is exactly why any compromise of the bloodflow above can lead to ischemia of the foot and ulcer formation. While there is an anastomosis formed between the plantar arches on the dorsum and sole of the foot, eventually the perfusion cannot keep up with demand during even simple tasks like walking; hence the occurrence of claudication [17].

Given that the current literature has already touched upon coagulation disorders in the state of surgery, the rationale of this writing is to determine which type of treatment option is more efficient with regards to revascularization using coagulation factors as markers. The markers chosen are distinct from ones previously analyzed by different studies, and depending upon results can help guide management during surgical operations.

**Material and methods.** The study included 96 patients with atherosclerotic stenotic-occlusion lesions of the infrainguinal arteries, particularly near the ankle (tibial arteries). According to Fontaine classification (1954), 46 patients had chronic arterial insufficiency at IIb degree KHAN while 21 patients had III degree KHAN, and 29 patients had IV degree KHAN. 52 patients (54.2%) were treated with open surgery (GROUP A) while 44 patients (45.7%) were managed via endovascular revascularization of the lower limb arteries (GROUP B).

The markers used to assess convolational, fibrinolytic and aggregate systems were measured as follows:

1. Fibrinogen (FG): gravity method according to R.A Rutberg (1964)
2. Fibrin stabilizing factor (FSF): "dialing for determining factor xiii" method, courtesy of the company SIMKO Ltd
3. Thromboplastic blood activity (TBA): method by B.A Kudryashova and P.D. Ulytnoy

4. Plasma Recalcification Time (PRCT): method by Bergerhoff and Roka

5. Plasmin (PL), Plasminogen (PG), Total Fibrinolytic activity (TFA): method by V.A Monastyrskiy et al (1988)

6. Time for lysis of globin clots (CHLEZ): "Set for determining the fibrinolytic activity of blood plasma" courtesy of the company SIMKO Ltd

7. Platelet aggregation: Using ADF at a concentration of 2.5  $\mu\text{mol/l}$  and recorded in gregatograms on the AR 2110 "Solar" analyzer

8. D-dimer: Using immunoanalytic method with a coagulometer

9. Soluble fibrin monomer complexes (SFMC): tablet method

10. VonWillibrand factor (VF) was studied according to Barkag's methodology (1988).

**Results and discussion.** At the preliminary stage, increased levels of coagulative blood activity were noted in patients of both groups. Thus when analyzing the markers of coagulation blood, the level of fibrinogen in the blood was comparatively higher than that of the control group. Similar findings were observed with soluble fibrin monomer complexes (SFMC), Fibrinolytic blood activity (FBA), fibrin degradation products (FDP), fibrinopeptide A (FPA); all of them had comparatively higher values than the control group.

Aside from the aforementioned, the levels of antithrombin 3 (ATIII) and plasma recalcification time (PRCT) remained close to control levels ( $88.56 \pm 7.49\%$  and  $91.17 \pm 5.23$ ) in preliminary stage patients (Table 1).

Revascularization of the infrainguinal artery of the lower limb stimulates changes in the hemocoagulation system, which encourages continuation of surgery so as to maintain this level of change. When comparing Group A (open surgery) with Group B (endovascular), the changes are given below:

1. Initially the fibrinogen levels in the blood were  $5.56 \pm 0.48$  g/l
2. In Group A, after 1.5-2.0 hours it reached  $5.61 \pm 0.49$  g/l and after 3.0-4.0 hours it reached  $5.76 \pm 0.53$  g/l.
3. In Group B, after 1.5-2.0 hours it reached  $5.981 \pm 0.53$  g/l and after 3.0-4.0 hours it reached  $6.39 \pm 0.52$  g/l.

More significant changes in the markers of the hemocoagulation system of both groups were observed when looking at Fibrinopeptide A (FPA). In 3.0-4.0 hours, the values for open surgery were higher at 1.2, 1.9 ( $p < 0.05$ ) and 1.7 ( $p < 0.05$ ) respectively.

But for endovascular revascularization, it was 1.8 ( $p < 0.05$ ), 2.1 ( $p < 0.05$ ), and 2.1 ( $p < 0.05$ ) respectively. When comparing between GROUP A and GROUP B, it is apparent that the latter has comparatively higher values. SFMC, Fibrinopeptide A, FDP were also elevated in GROUP B, at 1.5, 1.3 and 1.3 respectively (all  $p < 0.05$ ) (Table 2).

Revascularization of the lower limb, regardless of the method employed, contributed to the activation of the anti-coagulation system. Thus, during the 3.0-4.0 hours in the operation, the level of plasmin in the serum increased by 1.4 times ( $p < 0.05$ ), and the time of lysis of the globulin clots lengthened by 1.3 times ( $p < 0.05$ ) compared to the markers of the previous period. This can be explained due to the decrease in plasminogen levels of 1.2 times ( $p < 0.05$ ), which contributed to 1.2 times decrease in total fibrinolytic activity of the serum.

The results of this study of blood aggregation at the preliminary stage did not reveal a visible difference between the markers of the blood aggregations in both groups. Revascularization of the femoral artery distal to occlusion contributed to the activation of the blood aggregation system. During the course of surgery, the growth rate of platelets in the blood increased. As for CHAT, the time of platelet aggregation was even more short-



ened, reaching a value of  $7.68 \pm 0.75$  min, which is 1.3 times ( $p < 0.05$ ) faster than the cooperative level of CHAT.

When analyzing the results of the state of aggregation system of blood, it was established that there was a difference in the markers for those patients who were operated by open surgery (Table 3).

The results proved that the longer the duration of operation the higher the levels of coagulation factors in the blood. The occlusion could be attributed to any cause and not necessarily was the result of a deranged lipid profile. In fact, a study showed a link between non-fatty liver state and cardiovascular disease proving that there were other factors in play [18]. Otherwise, a damaged liver (due to infection, alcohol intake, or structural anomaly) does indeed result in coagulopathy amongst other issues such as encephalopathy and even depression [19]. In other studies, similar to ours, coagulation markers were analyzed during an endovascular repair. The significant findings were the increased thrombin activation, formation, as well as fibrinolysis,

in patients who underwent endovascular repair in the short-term and the mid-term. It was then concluded that this intraoperative period was associated with a higher risk for adverse cardiovascular events. Furthermore, it was estimated that the prothrombotic state would be normalized a year after the endovascular procedure [20].

In comparison to our study which focused on markers such as SFMC, FPA, and FDP, another research done along the same lines focused on the activity of VIII, IX, XI, von Willebrand factor (VWF), protein C (PrC) and metabolites of nitric oxide II (NO). Their results showed that an elevation of the markers before surgery and an even greater increase 3 months post-surgery [21].

The optimal strategy for revascularization for any infra-inguinal occlusion in symptomatic patients begins with a choice between open surgery and endovascular repair. The former is not only less invasive and has fewer perioperative risks, but it is generally perceived to hamper patency when compared with open procedures such as bypass and endarterectomy [22].

Table 1. Preoperative state of hemocoagulation in patients with occlusion of infrainguinal artery  
(\*  $p < 0.05$  compared to control group)

Markers	Control	Level at preliminary stage
Fibrinogen (g/l)	$3.68 \pm 0.41$	$5.56 \pm 0.48^*$
Soluble Fibrin Monomer Complex (SFMC)	$0.48 \pm 0.06$	$0.71 \pm 0.15^*$
Fibrinopeptide A (ng/ml)	$1.97 \pm 0.38$	$2.69 \pm 0.35^*$
Fibrin degradation product (FDP) (mcg/ml)	$4.78 \pm 1.45$	$7.75 \pm 1.67^*$
Fibrinolytic blood activity (FAK) (%)	$53.18 \pm 4.52$	$56.23 \pm 4.57$
Antithrombin 3 (ATIII) (%)	$81.41 \pm 6.71$	$88.56 \pm 7.49$
Plasma Recalcification Time (PRCT) (s)	$103.61 \pm 4.97$	$91.17 \pm 5.23$

Table 2. Intraoperative state of hemocoagulation in patients with occlusion of infrainguinal artery  
(\*  $p < 0.05$  compared to control group)

Markers	Prevascularization	Intraoperative Revascularization					
		1.5 – 2.0 hours		3.0 – 4.0 hours		3.0 hours a day	
		Open Surgery	Endovascular	Open Surgery	Endovascular	Open Surgery	Endovascular
Fibrinogen (g/l)	$5.56 \pm 0.48$	$5.61 \pm 0.49$	$5.98 \pm 0.51$	$5.76 \pm 0.53$	$6.39 \pm 0.52$	$5.87 \pm 0.51$	$6.89 \pm 0.54$
Soluble Fibrin Monomer Complex (SFMC)	$0.71 \pm 0.15$	$0.74 \pm 0.12$	$0.89 \pm 0.12$	$0.87 \pm 0.15$	$1.27 \pm 0.17^*$	$0.94 \pm 0.16$	$1.33 \pm 0.19^*$
Fibrinopeptide A (ng/ml)	$2.69 \pm 0.35$	$3.68 \pm 0.31$	$4.47 \pm 0.31^*$	$5.13 \pm 0.31$	$5.71 \pm 0.32^*$	$5.45 \pm 0.31$	$6.67 \pm 0.35^*$
Fibrin degradation product (FDP) (mcg/ml)	$7.75 \pm 1.67$	$9.56 \pm 2.31$	$12.74 \pm 2.41^*$	$13.14 \pm 2.37$	$16.61 \pm 2.46^*$	$14.28 \pm 3.21$	$17.69 \pm 3.27^*$
Fibrinolytic blood activity (FAK) (%)	$56.23 \pm 4.57$	$52.19 \pm 4.37$	$49.58 \pm 4.41$	$50.47 \pm 4.21$	$46.53 \pm 4.37$	$47.15 \pm 4.34$	$43.57 \pm 4.52$
Antithrombin 3 (ATIII) (%)	$88.56 \pm 7.49$	$85.14 \pm 7.39$	$84.17 \pm 6.28$	$83.78 \pm 6.31$	$82.13 \pm 6.35$	$84.34 \pm 6.41$	$83.47 \pm 6.45$
Plasma Recalcification Time (PRCT) (s)	$91.17 \pm 5.23$	$85.15 \pm 5.39$	$82.25 \pm 5.38$	$82.37 \pm 5.26$	$79.14 \pm 5.19$	$80.24 \pm 5.03$	$78.21 \pm 5.53$

Table 3. State of blood aggregation system at the intraoperative stage of revascularization

Markers	Number of platelets x 10 <sup>9</sup> /l.		Platelet aggregation rate (SHAT), min.		The degree of platelet aggregation (SAT), %		Platelet aggregation time (CHAT), min.	
	Open Surgery	Endovascular surgery	Open Surgery	Endovascular surgery	Open Surgery	Endovascular surgery	Open Surgery	Endovascular surgery
Pre-surgery	301.56±14.06		14.17±1.58		74.46±0.62		10.15±0.68	
1.5 - 2.0 hours	321.26±13.68	352.68±15.42	13.26±1.21	11.34±1.17*	77.16±0.87	82.37±0.89*	9.52±0.81	8.33±0.77
3.0- 4.0 hours	329.46±12.78	383.45±14.31	12.19±1.13	9.68±1.19*	89.41±1.05	93.45±1.01*	8.41±0.81	7.75±0.85
3.0 hours a day	331.19±13.83	378.75±15.24	11.71±1.11	9.57±1.18*	85.82±1.11	90.26±1.07*	8.02±0.83	7.56±0.86

note: \*  $p < 0.05$  is a reliable difference between the markers of patients who underwent open surgery and the patients who were subjected to endovascular revascularization)

On the other hand, studies have also shown that procedures such as bypass also carry risks such as microembolization, as was discovered during a coronary bypass that resulted in infarction of the brain resulting in cognitive defects [23].

One indicator that can be used to guide management, as corroborated by our findings, is perioperative fibrinogen levels. These may play a role in forecasting midterm outcomes in patients undergoing elective endovascular aneurysm repair (EVAR). The paper that reinforced this finding also stated that fibrinogen appeared to be associated with, directly or indirectly, the development of endoleaks [24].

A review done on revascularization of infrainguinal arteries with CLTI concluded that there were many limitations in finding evidence within the current literature on treatment guidelines for such patients. This was especially true for severe anatomic patterns of disease when treated with endovascular means. Intraoperative mortality, amputation, and cardiovascular complications within 30 days period were similar across all studies. It was discovered that patency rates were highest for saphenous vein bypass, but patency itself was markedly inferior for prosthetic grafting when compared to below the knee targets. Among endovascular interventions, percutaneous transluminal angioplasty and drug-eluting stents had similar effects for infrapopliteal disease. But because of heterogeneity in risk factors for patients, the severity of limb threat, and anatomy treated, the results were not a true direct comparison [25].

Regardless of the choice of treatment, occluded vessels even once treated have chances of failure that must be identified and handled accordingly to provide the best possible long-term results. Follow-up of patients after either open surgery or endovascular repair is regarded as the key to the detection of recurrent occlusion or any other complications that can lead to morbidity and mortality. The primary goal should be to detect significant problems at an early stage when they can be managed quickly and safely before clinical signs and symptoms manifest [26].

There have been worst-case scenarios where the patient experienced disseminated intravascular coagulation (DIC) during a stent-graft placement; however, this was in the iliac artery and not infrainguinal, but the underlying conditions were similar and the difference in vessels does not undermine the significance of this complication. The patient was a 71-year-old with an aneurysm of the aforementioned artery and because of the inability to discontinue dual platelet therapy, EVAR was indicated. During the procedure, there was the presence of increasing anemia and

signs of hypovolemic shock. Eventually, the patient was transfused with fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets (the dosages according to standard guidelines) in the ICU after it was observed he was profusely bleeding from injection sites. This was ultimately fatal and because of the irreversible nature of the disease, cardiopulmonary resuscitation was not taken [27].

In opposition to the aforementioned case, EVAR proved to be effective in actually treating a patient with DIC. It was a case of an 81-year-old male patient who presented with the following signs & symptoms: hematuria, intraoral hemorrhage, melaenas, and ecchymosis of the lower back and the abdominal wall. This all had occurred after treatment with etoricoxib (a COX-2 inhibitor) for back pain. A diagnosis of DIC was made and after management, with unfractionated heparin, his internal iliac artery was embolized with coils. Angiography post-surgery showed no further occlusion and no complications. Thus, it was concluded that had EVAR not been done then the patient would have lapsed further into the irreversible stage of DIC [28].

Although DIC did not manifest amongst the groups of our study, it should be taken into consideration given its greater chance to occur intraoperatively. By definition, it is a widespread hypercoagulable state that can cause both microvascular and macrovascular occlusion and hence compromised blood flow. The endpoint is multiple organ dysfunction syndrome (MODS). There is a consumption of clotting factors and platelets in a positive feedback loop, all the while hemorrhage is occurring from puncture sites (canula, IV lines, injections, etc.) which is a strong sign for DIC in a patient. DIC typically occurs as a complication following severe illnesses such as overwhelming sepsis, blood malignancies, critical trauma, or placental abruption [29].

Since there are many conditions that can lead to signs and symptoms similar to DIC, figuring out complications and mortality rates can be difficult. An example is hepatic cirrhosis leading to acute liver failure. Since coagulation factors are produced here, it is self-explanatory how this can lead to life-threatening hemorrhage [30].

**Conclusions.** Given the almost normal state of the hemostasis system pre-operatively in patients with PAD in our study, it allows us to conclude that a hypercoagulable condition develops against a backdrop of a normal anticoagulation state. It is precisely operative procedures such as revascularization therapy (whether open surgery or endovascular repair) that gives the stimulus required to induce a hypercoagulable state and the resulting complications that can potentially follow it. The markers

we used in this experiment can be utilized to determine whether the patient is shifting into further risk or not, but complete avoidance of disturbances in the coagulation system is next to impossible. Control of the level of markers is beyond the scope of this paper but we do acknowledge the necessity for further study in this matter.

## REFERENCES

1. Creager MA, Loscalzo J. Arterial Diseases of the Extremities. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. //Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. McGraw Hill; 2018. Accessed January 25, 2022. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=192030522>
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association: A report from the American Heart Association. // *Circulation* [Internet]. 2021;143(8):e254–743. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
3. Diagnosis and management of diseases of the peripheral arteries [Internet]. // *Mhmedical.com*. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2046&sectionid=176566280>
4. Salaun P, Desormais I, Lapébie FX, Riviere AB, Aboynans V, Lacroix P, Bataille V, Constans J, Boulon C. Comparison of ankle pressure, systolic toe pressure, and transcutaneous oxygen pressure to predict major amputation after 1 year in the CO-PART cohort. // *Angiology*. 2019 Mar;70(3):229-36.
5. Beckman JA, Schneider PA, Conte MS. Advances in revascularization for peripheral artery disease: Revascularization in PAD. *Circ Res* [Internet]. 2021;128(12):1885–912. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318261>
6. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. // *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2019;58(1S):S1-S109.e33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
7. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. // *J Vasc Surg* [Internet]. 2017;65(4):1238. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.011>
8. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // *Lancet* [Internet]. 2018;391(10117):219–29. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32409-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32409-1)
9. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. // *JAMA Cardiol* [Internet]. 2017;2(1):47–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4052>
10. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, Wilson PW. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. // *Circulation*. 2018 Apr 3;137(14):1435-1446.
11. Moise N, Huang C, Rodgers A, Kohli-Lynch CN, Tzong KY, Coxson PG, et al. Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35-74 years: The cardiovascular disease Policy Model. // *Hypertension* [Internet]. 2016;68(1):88–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06814>
12. ARG T. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41:S55.
13. Goodney PP, Holman K, Henke PK, Travis LL, Dimick JB, Stukel TA, et al. Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. // *J Vasc Surg* [Internet]. 2013;57(6):1471–9, 1480.e1-3; discussion 1479-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2012.11.068>
14. Goodney PP, Travis LL, Brooke BS, DeMartino RR, Goodman DC, Fisher ES, et al. Relationship between regional spending on vascular care and amputation rate. // *JAMA Surg* [Internet]. 2014;149(1):34–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.4277>
15. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. // *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2019;58(1S):S110–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.04.013>
16. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ, Jones K, Thompson MM, Holt PJE. Epidemiological study of lower limb amputation in England between 2003 and 2008. // *Br J Surg* [Internet]. 2010;97(9):1348–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7092>
17. Pieters M, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2019;3(2):161–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12191>
18. Fasel J. A plea for clinically oriented anatomy. // *Clin Anat* [Internet]. 2018;31(8):1199. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ca.23275>
19. Netyazhenko V, Bazhenova N. The influence of hypercholesterolemia and concomitant statin therapy on the state of platelet-plasma hemostasis in patients with essential hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. // *Georgian Med News*. 2021;(318):75–81.
20. Napryeyenko O, Napryeyenko N, Marazziti D, Loganovsky K, Mucci F, Loganovskaja T, et al. Depressive syndromes associated with alcohol dependence. // *Clin Neuropsychiatry* [Internet]. 2019;16(5–6):206–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.36131/clinicalpsych2019050603>
21. Kapetanios DM, Karkos CD, Papazoglou KO. Changes in circulating markers of coagulation and fibrinolysis after EVAR. // *Int Angiol* [Internet]. 2018;37(6):444–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.23736/S0392-9590.18.04046-4>
22. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Klimentova EA, Zhurina ON, et al. Intrinsic coagulation cascade factors and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Nov Khirurgii* 2018;26(5):547–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2018.5.547>
23. Gallagher KA, Meltzer AJ, Ravin RA, Graham A, Shrikhande G, Connolly PH, et al. Endovascular management as first therapy for chronic total occlusion of the lower extremity arteries: comparison of balloon angioplasty, stenting, and directional atherectomy. // *J Endovasc Ther* [Internet]. 2011;18(5):624–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1583/11-3539.1>
24. Radiushin D, Loskutov O. Prevention of cerebrovascular micro-embolization during aorta-coronary bypass under conditions of artificial blood circulation. // *Georgian Med News*. 2019;(294):83–87.
25. Kapetanios D, Karkos CD, Pliatsios I, Mitka M, Giagtzidis IT, Konstantinidis K, et al. Association between perioperative fibrinogen levels and the midterm outcome in patients undergo-

- ing elective endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. // *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2019;56:202–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2018.09.021>
26. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. // *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2019;58(1S):S110–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.04.013>
27. Zierler RE, Jordan WD, Lal BK, Mussa F, Leers S, Fulton J, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. // *J Vasc Surg* [Internet]. 2018;68(1):256–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2018.04.018>
28. Dobrowolska E, Kazibudzi M, Musiał R, Trystuła M. Disseminated intravascular coagulation in a patient after endovascular aneurysm repair due to symptomatic abdominal aortic and iliac artery aneurysm. // *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2020;52(4):346–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/ait.2020.99889>
29. Gomes ML, Lopes A, Freixo AP, Sobrinho G, Fernandes R, Pedro LM. Aneurysm-related disseminated intravascular coagulation successfully treated by endovascular repair. // *Hematol Rep* [Internet]. 2019;11(4):8189. Available from: <http://dx.doi.org/10.4081/hr.2019.8189>
30. Nolan S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Obstetrical and newborn outcomes among women with acute leukemias in pregnancy: a population-based study. // *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020;33(20):3514–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1579188>
31. Costello RA, Nehring SM. Disseminated Intravascular Coagulation. StatPearls Publishing; 2021.

## SUMMARY

### INTRAOPERATIVE LEVELS OF COAGULATION FACTORS IN PATIENTS TREATED WITH OPEN AND ENDOVASCULAR REVASCUARIZATION OF OCCLUDED TIBIAL ARTERIES

<sup>1</sup>Venher I., <sup>1</sup>Kostiv S., <sup>1</sup>Selskiy B., <sup>1</sup>Faryna I., <sup>1,2</sup>Orlov M., <sup>1</sup>Tsiupryk N., <sup>1</sup>Kovalskiy D.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Surgery №2; <sup>2</sup>Municipal Enterprise Hospital №2 named after VP Pavlusenka of Zhytomyr City Council, Ukraine

**Aims** - to determine levels of specific coagulation factors pre-operatively and intraoperatively in patients treated with either open or endovascular surgery for occlusion of infrainguinal arteries.

**Study design:** Randomized controlled trial.

**Methodology:** The study included 96 patients with atherosclerotic stenotic-occlusion lesions of the infrainguinal arteries. They were divided into two groups, A and B. The patients were either treated with open surgery or endovascular surgery. Markers assessed included fibrinogen, fibrin stabilizing factor, thromboplastic blood activity, soluble fibrin monomer complexes, Plasma recalcification time, Platelet aggregation, and D-dimers amongst others. These were checked pre-operatively and post-operatively.

All markers noted were higher in the experimental group compared to the control group. When comparing pre-operative-

ly and intraoperatively, the values were even higher in the latter. Values between open and endovascular repair were more or less comparable.

Extended duration of intraoperative time can lead to significant elevation of coagulation markers regardless of choice of surgery. This is not influenced by the preoperative state of the patient. While it is expected for the levels to fall in the patients eventually in the coming days, until then they are at higher risk for complications such as DIC. These markers can be used to guide decisions on whether to prolong revascularization surgery in infrainguinal arteries.

**Keywords:** Infrainguinal, Revascularization, Coagulation, Intraoperative.

## РЕЗЮМЕ

### УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ СОСТОЯНИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОТКРЫТОЙ И ЭНDOVASCУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОККЛЮЗИРОВАННЫХ БЕРЦОВЫХ АРТЕРИЙ

<sup>1</sup>Венгер И.К., <sup>1</sup>Костив С.Ю., <sup>1</sup>Сельский Б.П., <sup>1</sup>Фарына И.В., <sup>1,2</sup>Орлов М.П., <sup>1</sup>Цюприк Н.И., <sup>1</sup>Ковальский Д.В.

<sup>1</sup>Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Горбачевского, кафедра хирургии №2; <sup>2</sup>КП «Больница №2 им. В.П. Павлусенко Житомирского горсовета», Украина

**Цель исследования** - определить уровни специфических факторов свертывания крови до операции и интраоперационно у пациентов, подвергшихся открытой и эндоваскулярной реваскуляризации окклюзированных артерий, расположенных ниже паховой области.

Проведено рандомизированное контролируемое исследование 96 пациентов с атеросклеротическими стено-тико-окклюзионными поражениями артерий, расположенных ниже паховой области. 52 (54,2%) пациентам проведена открытая операция (контрольная группа), 44 (45,7%) - эндоваскулярная реваскуляризация артерий нижних конечностей (группа исследования).

До и после операции оценивались фибриноген, фибрин-стабилизирующий фактор, тромбопластическая активность крови, растворимые фибрин-мономерные комплексы, время рекальцификации плазмы, агрегация тромбоцитов, D-димеры.

Все изученные показатели были выше в группе исследования в сравнении с контрольной. При сравнении предоперационного и интраоперационного периодов значения были еще выше в группе исследования.

Увеличение продолжительности интраоперационного времени приводит к значительному повышению активации системы коагуляции у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации. В раннем послеоперационном периоде отмечается незначительное снижение активации системы свертывания крови, что является причиной развития осложнения - тромбоз сегмента реконструкции. Изученные маркеры могут быть использованы для принятия решений с целью коррекции активации системы гемостаза у пациентов после реваскуляризации на артериях, расположенных ниже паховой области.

## რეზიუმე

სისხლის შედედების ფაქტორების დონე პაციენტებში ოკლუზირებული თემოს არტერიების ღია და ენდოვასკულური რევასკულარიზაციის შემდეგ

<sup>1</sup>ი.ვენგერი, <sup>1</sup>ს.კოსტივი, <sup>1</sup>ბ.სელსკი, <sup>1</sup>ი.ფარინა, <sup>1</sup>მ.ორლოვი, <sup>1</sup>ნ.ციუპრიკი, <sup>1</sup>დ.კოვალსკი

<sup>1</sup>ტერნოპოლის იგორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიის №2 კათედრა; <sup>2</sup>ჰიტომირის საქალაქო საბჭოს ვ.პავლუსენკოს სახ. №2 საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის შედედების სპეციფიკური ფაქტორების როლის განსაზღვრა პაციენტებში საზარდულის მიდამოს ქვემოთ განლაგებული ოკლუზირებული თემოს არტერიების ღია და ენდოვასკულური რევასკულარიზაციის შემდეგ.

ჩატარებულია საზარდულის მიდამოს ქვემოთ განლაგებული არტერიების ათეროსკლეროზული სტენოზურ-ოკლუზიური დაზიანებების მქონე 96 პაციენტის რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა. 52 (54,2%) პაციენტს ჩაუტარდა ღია ოპერაცია (საკონტროლო ჯგუფი), 44 (45,7%) პაციენტს – ქვედა კი-

ღურების ენდოვასკულური რევასკულარიზაცია (საკვლევი ჯგუფი).

ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ ფასდებოდა ფიბრინოგენი, ფიბრინოგენ-მასტაბილიზებული ფაქტორი, სისხლის თრომბოპლასტიკური აქტივობა, ხსნადი ფიბრინ-მონომერული კომპლექსები, პლაზმის რეკალციფიკაციის დრო, თრომბოციტების აგრეგაცია, D-დიმერი.

ყველა შესწავლილი პარამეტრი საკვლევი ჯგუფში იყო უფრო მაღალი, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში. ოპერაციამდელი და ინტრაოპერაციული პერიოდების შედარებისას აღნიშნული მაჩვენებლები საკვლევი ჯგუფში კიდევ უფრო მაღალი იყო.

ინტრაოპერაციული დროის გახანგრძლივება განაპირობებს კოაგულაციის სისტემის მნიშვნელოვან აქტივაციას პაციენტებში ენდოვასკულური რევასკულარიზაციის შემდგომ. ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში აღინიშნა სისხლის შედედების სისტემის აქტივაციის უმნიშვნელო შემცირება, რაც გართულების – რეკონსტრუქციული სეგმენტის თრომბოზის განვითარების მიზეზი ხდება.

შესწავლილი მარკერები შესაძლოა გამოყენებული იყოს გადაწყვეტილების მიღებისას ჰემოსტაზის სისტემის აქტივაციის კორექციის მიზნით პაციენტებში საზარდულის მიდამოს ქვემოთ განლაგებული არტერიების რევასკულარიზაციის შემდგომ.

## ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНОЙ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ

Бугридзе З.Д., Грубник В.В., Парфентьев Р.С., Воротынцева К.О.

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

Пластика паховых грыж популярная операция, выполняемая общими хирургами. Ежегодно в мире выполняется более 20 миллионов грыжесечений по поводу паховых грыж [1]. Частота рецидивов при использовании различных методик пластики паховых грыж составляет 15% [2]. Внедрение «ненатяжной» пластики с использованием различных сетчатых имплантатов по методике Лихтенштейна позволило снизить частоту рецидивов до 5-9% [3].

Применение лапароскопических методик при лечении паховых грыж имеет значительные преимущества перед открытыми операциями, так как позволяет снизить болевой синдром, добиться прекрасных косметических результатов и сократить длительность госпитализаций, однако частота рецидивов после использования лапароскопических методик достигает 8,9% [4].

Операции по поводу рецидивных паховых грыж являются весьма сложными и требуют от оперирующего хирурга определенных навыков. Количество рецидивов после операций рецидивных паховых грыж составляет от 8 до 34% [5].

Некоторые авторы [6] предлагают использовать при рецидивных паховых грыжах методику Лихтенштейна, как наиболее простую. Однако повторные открытые операции сопряжены со значительными техническими сложностями, необходимостью диссекции рубцовых тканей, высокой вероятностью повреждения нервов.

Лапароскопическая герниопластика рецидивных паховых грыж ассоциируется с хорошей эффективностью, несмотря на серьезные технические трудности во время операции [7,8].

Несмотря на проведение целого ряда проспективных рандомизированных исследований, по сей день не установлено, какую из методик - Лихтенштейна или лапароскопическая герниопластика, следует применять при оперативном лечении рецидивных паховых грыж [9,10].

Целью исследования явилось определить оптимальный метод оперативного вмешательства при рецидивных паховых грыжах.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов повторных операций, выполненных у 146

больных по поводу рецидивных паховых грыж, за период с сентября 2007 г. по декабрь 2020 г. на базе КНП «Одесская областная клиническая больница». Поскольку вопрос выбора метода повторной операции при рецидивах паховых грыж по сей день остается неопределенным, в период с сентября 2007 г. по май 2011 г. в клинике проведено сравнительное рандомизированное исследование, в которое включено 82 пациента с рецидивными паховыми грыжами, прооперированные по методу Лихтенштейна с использованием полипропиленовой сетки. Причинами рецидивов после первой операции у 14 пациентов было нагноение послеоперационной раны, что потребовало санации и частичного иссечения сетчатого имплантата. У 30 пациентов причиной рецидива явилось использование сетчатых имплантатов несоответствующего размера. У 38 пациентов рецидив наступил в связи с погрешностями при выполнении операции Лихтенштейна. Необходимо отметить, что только 8 (9,75%) пациентов ранее были прооперированы в Одесской областной клинической больнице. Остальные 24 (29,2%) пациента прооперированы в городских больницах, 50 (60,9%) - в центральных районных больницах.

Всем пациентам проведено тщательное клиническое и лабораторное обследование: в обязательном порядке ультразвуковая диагностика зоны пахового канала для подтверждения рецидива паховой грыжи; 11 пациентам - компьютерная томография малого таза, 2 пациентам выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза. Данные проведенных исследований подтвердили наличие рецидива паховых грыж. При физической нагрузке 42 пациента жаловались на выраженный болевой синдром и наличие грыжевого выпячивания. У 8 (9,75%) пациентов боль отдавала в мошонку и в яичко со стороны рецидивной грыжи. Для исключения серьезной сопутствующей урологической патологии этим пациентам дополнительно назначено обследование уролога, в результате которого у 9 (10,9%) пациентов выявлена аденома предстательной железы без тяжелых нарушений диуреза, у 25 (30,48%) пациентов - хронический простатит. Перед выполнением операции по поводу рецидивных паховых грыж все пациенты были проинформированы по поводу планируемых операций и подписали согласие на участие в рандомизированном исследовании.

Рандомизацию выполняли слепым методом: ни хирург, ни пациент не знали до операции, каким образом будет выполнена пластика пахового канала. В день операции пациентам сообщалось о проводимом методе операции.

Пациенты (n=82) были разделены на две группы, пациентов I группы прооперировали с помощью лапароскопических методов, II группы - методом Лихтенштейна.

В I группе 40 пациентам выполнена лапароскопическая трансабдоминальная преперитонеальная пластика (ТАРП). Лапароскопическую пластику грыж выполняли после наложения пневмоперитонеума до 12 мм рт. ст., с использованием трех троакаров. Первый 10 мм троакар вводили в область пупка, два 5 мм троакара - в правую и левую подвздошные области. Брюшину над грыжевым дефектом отсекали. Грыжевой мешок отделяли от элементов семенного канатика. Из грыжевого канала в обязательном порядке выделялась липома, которая сопровождала грыжевой мешок. Пластика грыжевого дефекта выполнялась с помощью полипропиленовых сетчатых имплантатов, специально изготовленных для этого вида пластики. Сетки фиксировались с помощью 3-5 такеров. После установки сеток в данной группе больных восстанавливалась целостность париеталь-

ной брюшины сшиванием листков брюшины с помощью непрерывной рассасывающейся нити с интракорпоральным завязыванием узлов.

42 пациентам II группы выполняли повторную герниопластику по модифицированной методике Лихтенштейна. В некоторых случаях сетчатый имплантат, установленный при первой операции иссекался, а в случаях, когда выделение имплантата было технически сложным или невозможным, поверх первого устанавливали новый сетчатый имплантат. При выполнении операции открытым методом иссекали старый послеоперационный рубец, рассекали апоневроз и выделяли элементы семенного канатика, после чего выявляли грыжевой дефект. Для закрытия грыжевого дефекта использовали сетки размером 10×15 см, сетку подшивали к паховой связке и к апоневрозу нерассасывающимися швами. Дренаж раны не выполняли.

В раннем послеоперационном периоде фиксировали все осложнения, особенно выраженность болевого синдрома, наличие воспалительной реакции тканей и нарушение диуреза. Период наблюдения за пациентами составил от 12 до 24 месяцев. В отдаленные сроки пациентам выполняли тщательное клиническое и инструментальное обследование с целью установления возможного рецидива грыжи. Для обработки полученных данных использовали методы непараметрической медицинской статистики.

**Результаты и обсуждение.** 64 пациента, которые прооперированы в нашей клинике по поводу рецидива паховой грыжи, не вошли в рандомизированное исследование. В этой группе больных проведен ретроспективный сравнительный анализ результатов. 34 пациентам этой группы выполнено грыжеиссечение стандартным методом Бассини, Постемпского, без использования сетчатых имплантатов. Необходимо отметить, что у 23 из 34 пациентов, ввиду ущемления, пластика выполнялась в неотложном порядке. У 12 пациентов была ущемлена петля кишки, у остальных - большой салъник. В этой группе больных преобладали мужчины - 28 (82,4%). Рецидив грыжи у 60% больных наступил в течение первых 6 месяцев. У остальных пациентов рецидив грыжи выявлен спустя 1-3 года после операции.

У 30 пациентов рецидив возник после выполнения лапароскопической операции: у 23 пациентов выполнена ТАРП, у 7 - внебрюшинная преперитонеальная лапароскопическая герниопластика (ТЕР). 8 больным этой группы лапароскопическое вмешательство выполнено в нашей клинике, 22 пациентам - в других клиниках.

При повторных вмешательствах в группе больных, которым выполнялось грыжеиссечение без использования сетчатых имплантатов, 20 (58,8%) пациентам проведена открытая операция с использованием сетчатого имплантата по Лихтенштейну. У остальных 14 пациентов - ТАРП.

В группе больных, у которых рецидив возник после лапароскопической герниопластики, у 16 выполнялась повторная операция открытым способом, с использованием сетчатого имплантата по Лихтенштейну. У 14 пациентов с рецидивами грыжи выполнено повторное лапароскопическое вмешательство - трансабдоминальная преперитонеальная пластика (ТАРП).

Результаты и обсуждение. Трансабдоминальная преперитонеальная лапароскопическая пластика ТАРП выполнена 40 пациентам, конверсии ни в одном случае не отмечено. В I группе продолжительность операции составила 87±12 минут (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика операций

	Группа I (n=40)	Группа II (n=42)	P value
Средняя длительность операции (мин.)	38±7	56±18	<0.05
Время, через которое пациенты начинали ходить (часы)	12	24	<0.05
Средняя длительность нахождения пациентов в стационаре (часы)	12-18	24-48	<0.05
Время, через которое пациенты смогли вернуться к физическим нагрузкам (дни)	4-6	7-10	<0.05

Таблица 2. Послеоперационные осложнения

	Группа I (n=40)	Группа II (n=42)	P value
Отек мошонки	8 (20 %)	9 (21,4 %)	>0,05
Гематома	3 (7,5 %)	8 (19,4 %)	<0,05
Серома	3 (7,5 %)	15 (35,7 %)	<0,01
Грыжеподобное выпячивание	4 (10 %)	6 (14,3 %)	>0,05
Умеренный болевой синдром	9 (22,5 %)	7 (16,5 %)	>0,05
Выраженный болевой синдром	1 (2,5 %)	29 (69 %)	<0,01
Рецидив	0	4 (9,5 %)	<0,01

Серьезных интраоперационных осложнений при выполнении лапароскопических операций не выявлено. Технические трудности возникли у 18 пациентов при выделении грыжевого мешка и отделении его от элементов семенного канатика, что было обусловлено сращиванием грыжевого мешка с сетчатым имплантатом. Выделить грыжевой мешок полностью не всегда удавалось, и его часть иссекалась и оставалась *in situ*. Сетчатый имплантат устанавливался и фиксировался поверх семенного канатика у 21 пациента. Для предотвращения возможного рецидива у 19 пациентов обычный полипропиленовый имплантат рассекался до половины и одно крыло сетки заводилось под грыжевой мешок, после чего оба крыла сетки фиксировались такерами к передней брюшной стенке. Небольшой отек мошонки наблюдался у 8 (20%) пациентов данной лапароскопической группы (таблица 2).

У одного пациента наблюдался выраженный болевой синдром, который был купирован назначением ненаркотического анальгетика. Спустя 7–10 дней после операции трое больных обратились в больницу с жалобами на умеренную боль в области пахового канала, при выполнении ультразвуковой диагностики была обнаружена небольшая гематома между сеткой и париетальной брюшиной. Больным назначена противовоспалительная терапия. Гематома рассасывалась в сроки от 3 до 5 недель. На следующее утро после лапароскопической операции пациенты могли подниматься с постели и ходить; на вторые сутки после операции были выписаны из стационара. Количество дней нахождения пациентов в стационаре составило, в среднем, 3,5±1,4 дня. Все пациенты этой группы были удовлетворены ранними послеоперационными результатами. В отдаленные сроки ни в одном случае рецидива грыжи не выявлено. 4 пациента имели жалобы на наличие грыжеподобного выпячивания при кашле. Ультразвуковая диагностика грыжевого дефекта пахового канала не выявила. Компьютерная томография малого таза наличия рецидива грыжи также не подтвердила. В отдаленные сроки после операции 9 (22,5%) пациентов отмечали жалобы на умеренные болевые ощущения в паховой области.

42 пациентам II группы выполнена открытая герниопла-

стика. Продолжительность этой операции была незначительно больше, чем лапароскопическая, что следует объяснить техническими сложностями выделения из рубцов рецидивной грыжи, краев апоневроза, сетчатого имплантата и паховой связки. Средняя продолжительность операции в данной группе пациентов составила 112±15 минут. Серьезных интраоперационных осложнений в данной группе больных не отмечено. Выраженный болевой синдром наблюдался у 29 (69%) пациентов этой группы, которым потребовалось назначение наркотических анальгетиков в первые дни после операции. Только 9 (21,4%) пациентов этой группы смогли ходить спустя сутки после операции, другие пациенты начали ходить только на 3 и 4 сутки. Гематомы в области послеоперационной раны выявлены у 8 (19%) пациентов, отек мошонки - у 9 (21,4%) пациентов. Осложненный диурез в первые дни после операции отмечался у 6 (14,2%) пациентов, повышение температуры тела до 38° - у 9 (21,4%) пациентов в первые дни после операции. Серомы в подкожной клетчатке сформированы у 15 (35,7%) пациентов, десяти больным назначена пункция серомы, у 7 пациентов они самостоятельно вскрылись через рану. Спустя 12-24 месяцев после операции у 4 (9,5%) пациентов выявлен рецидив грыжи, у 7 (16,6%) - жалобы на сильную боль в паховой области при напряжении. Субъективная оценка результатов операции выявила неудовлетворительность результатом открытого оперативного вмешательства у 8 пациентов.

При изучении результатов повторных операций у больных, у которых выполнялись открытые операции по Бассини, Постемпскому, без использования сетчатых имплантатов, выяснилось, что лучшие результаты получены в группе больных, которым повторно выполнялась лапароскопическая герниопластика по методике TAPP. Длительность операции в этой группе составила 42±10 мин., а при выполнении открытой операции по Лихтенштейну - 68±15 мин., что было обусловлено достаточно сложной в техническом плане диссекцией и выделением элементов семенного канатика и грыжевого мешка. Количество осложнений после повторных лапароскопических вмешательств было в 2 раза меньше в сравнении с открытыми операциями. Отек мошонки после повторной лапароскопической операции наблюдался

у 4 из 14 пациентов, а после повторной открытой операции по Лихтенштейну - у 12 из 20 пациентов ( $p < 0,05$ ). Серома отмечена у 5 из 14 пациентов после лапароскопического вмешательства, и у 15 из 20 пациентов после открытой операции по Лихтенштейну. Умеренный болевой синдром отмечался у 8 из 14 больных после повторного лапароскопического вмешательства и у 9 из 20 больных - после открытой операции по Лихтенштейну. Выраженный болевой синдром отмечен лишь у 1 из 14 больных после повторной лапароскопической герниопластики и у 11 из 20 больных после повторной открытой операции по Лихтенштейну. Пациенты после лапароскопических повторных вмешательств выписывались на 2-3 сутки после операции; после открытых повторных вмешательств больные выписывались на 5-6 сутки ( $p < 0,05$ ).

При наблюдении за больными в течение от 6 месяцев до 5 лет повторный рецидив выявлен у 1 из 14 больных после лапароскопической герниопластики и у 3 из 20 пациентов после открытых операций по Лихтенштейну.

При рецидиве после первичной лапароскопической герниопластики повторные лапароскопические операции представляют собой довольно большую сложность. Причинами рецидивов, как выявилось при повторном вмешательстве, были: использование сетчатого имплантата малого размера, плохая фиксация имплантата с последующим его смещением, скручивание имплантата. Длительность повторной лапароскопической герниопластики составила, в среднем,  $102 \pm 18$  мин. и была существенно дольше, чем повторная открытая операция по Лихтенштейну -  $44 \pm 9$  мин. ( $p < 0,05$ ). Длительность повторного лапароскопического вмешательства обусловлена сложностями диссекции ввиду врастания сетчатого имплантата в ткани и сложностью отделения сетчатого имплантата от элементов семенного канатика. Повторную лапароскопическую герниорафию не удалось выполнить у 5 (16,7%) из 30 пациентов из-за выраженных рубцовых изменений в доле пахового канала, а также ввиду подпаиванного сальника. Этим пациентам выполнялась открытая операция по Лихтенштейну. Число осложнений после лапароскопических и открытых операций в подгруппе, в которой выполнялись первичные лапароскопические вмешательства, достоверно не отличалось. При наблюдении за больными в период от 6 до 60 месяцев после операции рецидив грыжи выявлен у 1 из 16 пациентов, которым выполнялась повторная открытая операция по методу Лихтенштейна и у 2 из 14 пациентов, которым произведено повторное лапароскопическое вмешательство.

Сравнение двух рандомизированных групп пациентов, которым была выполнена лапароскопическая и открытая операции по поводу рецидивных паховых грыж, выявило четкие преимущества лапароскопических операций. Отсутствие серьезного болевого синдрома у пациентов после лапароскопических методов пластик объясняется меньшей травматичностью вмешательств [11, 12].

Продолжительность лапароскопической операции составила 88 минуты открытой операции - 119 минут. Эта разница в продолжительности операции статистически недостоверна, хотя снижение времени при лапароскопическом вмешательстве отчетливо проявилось. Что касается частоты ранних и поздних осложнений выявлено статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) меньшее количество осложнений после лапароскопической герниопластики, в сравнении с открытой операцией. Наиболее значимым является тот факт, что после лапароскопических вмешательств рецидивов грыж не

выявлено, в то время как после открытых операций частота рецидивов составила 9,5% ( $p < 0,01$ ).

Если рецидив возник у больных, перенесших традиционную герниопластику по методике Бассини или Постемпского, без применения сетчатого имплантата, то лучшим методом повторной операции является лапароскопическая трансабдоминальная герниопластика (TAPP), так как удается хорошо выделить грыжевой дефект, отсепарировать брюшину, элементы семенного канатика и со стороны брюшной полости установить сетчатый имплантат, который надежно перекрывает грыжевые ворота. Открытая операция у пациентов с рецидивом осложняется тем, что приходится иссекать послеоперационные рубцы, с большими трудностями выделять элементы семенного канатика от грыжевого мешка, а фиксация сетчатого имплантата затруднена рубцовой деформацией и повреждением мышц и паховой связки.

При возникновении рецидивов после лапароскопических вмешательств повторное вмешательство может быть выполнено также лапароскопическим доступом. Однако лапароскопические операции требуют от оперирующего хирурга достаточно большого опыта и навыков лапароскопической хирургии. Более простым решением проблемы является выполнение открытой операции по Лихтенштейну, которое не требует выполнения сложной диссекции и может быть выполнена достаточно быстро даже начинающим хирургом.

**Выводы.** Пациенты, которые прооперированы с использованием лапароскопических методов, имеют определенные преимущества в продолжительности выполнения операции, количестве послеоперационных осложнений, наличии болевого синдрома и самое главное, в отсутствии рецидива грыжи. В техническом плане, лапароскопическая герниопластика менее сложная, чем открытая операция. Открытые операции достаточно травматичны, так как сопровождаются техническими проблемами при выделении элементов семенного канатика из рубцовых тканей. При выборе метода повторной операции при рецидивах после лапароскопической герниорафии следует помнить, что не во всех случаях возможно выполнять повторную лапароскопическую операцию. При технических сложностях выделения грыжевых ворот и грыжевого мешка следует переходить к открытой операции по Лихтенштейну.

Опытные хирурги могут выполнить повторную лапароскопическую пластику рецидивной паховой грыжи, хотя это удлиняет время операции. При правильном выборе методов повторных оперативных вмешательств частота рецидивов не превышает частоту рецидивов при первичной пластике паховых грыж.

## ЛИТЕРАТУРА

1. HerniaSurge Group (2018). International guidelines for groin hernia management. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*, 22(1), 1-165. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>
2. Lockhart, K., Dunn, D., Teo, S., Ng, J. Y., Dhillon, M., Teo, E., & van Driel, M. L. (2018). Mesh versus non-mesh for inguinal and femoral hernia repair. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD011517. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011517.pub2>
3. Amid P. K. (2003). The Lichtenstein repair in 2002: an overview of causes of recurrence after Lichtenstein tension-free hernioplasty. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*, 7(1), 13-16. <https://doi.org/10.1007/s10029-002-0088-7>



4. Ota, M., Nitta, T., Kataoka, J., Fujii, K., & Ishibashi, T. (2022). A study of the effectiveness of the bilateral and contralateral occult inguinal hernia repair by total extraperitoneal repair with intraperitoneal examination. *Asian journal of endoscopic surgery*, 15(1), 97–102. <https://doi.org/10.1111/ases.12976>
5. Saito, T., Fukami, Y., Kurahashi, S., Yasui, K., Uchino, T., Matsumura, T., Osawa, T., Komatsu, S., Kaneko, K., & Sano, T. (2021). Current status and future perspectives of robotic inguinal hernia repair. *Surgery today*, 10.1007/s00595-021-02413-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00595-021-02413-3>; 1
6. Berger D. (2016). Evidence-Based Hernia Treatment in Adults. *Deutsches Arzteblatt international*, 113(9), 150–158. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0150>; Bree, D., Moriarty, O., Broom, D. C., Kelly, J. P., Roche, M., & Finn, D. P. (2016). Characterization of the Affective Component of Acute Postoperative Pain Associated with a Novel Rat Model of Inguinal Hernia Repair Pain. *CNS neuroscience & therapeutics*, 22(2), 146–153. <https://doi.org/10.1111/cns.12483>
7. Clementi, M., Di Furia, M., Sista, F., Mackay, A. R., & Guadagni, S. (2020). Successful laparoscopic trans-peritoneal repair of an incisional inguinal hernia, resulting from deep lymph node dissection for melanoma: A case report. *International journal of surgery case reports*, 67, 82–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.01.019>
8. LeBlanc K. A. (2019). Design of a comparative outcome analysis of open, laparoscopic, or robotic-assisted incisional or inguinal hernia repair utilizing surgeon experience and a novel follow-up model. *Contemporary clinical trials*, 86, 105853. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.105853>
9. Bullen, N. L., Massey, L. H., Antoniou, S. A., Smart, N. J., & Fortelny, R. H. (2019). Open versus laparoscopic mesh repair of primary unilateral uncomplicated inguinal hernia: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*, 23(3), 461–472. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-01989-7>
10. Scheuermann, U., Niebisch, S., Lyros, O., Jansen-Winkel, B., & Gockel, I. (2017). Transabdominal Preperitoneal (TAPP) versus Lichtenstein operation for primary inguinal hernia repair - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC surgery*, 17(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0253-7>
11. Wang, D., Jiang, J., Fu, Y., & Qu, P. (2022). The comparison of self-gripping mesh and conventional mesh in laparoscopic inguinal hernia repair: the results of meta-analysis. *Updates in surgery*, 10.1007/s13304-021-01218-w. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01218-w>
12. Wang, D., Jiang, J., Fu, Y., & Qu, P. (2022). The comparison of self-gripping mesh and conventional mesh in laparoscopic inguinal hernia repair: the results of meta-analysis. *Updates in surgery*, 10.1007/s13304-021-01218-w. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01218-w>
13. Patel, V. H., & Wright, A. S. (2021). Controversies in Inguinal Hernia. *The Surgical clinics of North America*, 101(6), 1067–1079. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.06.005>
14. Morrell, A., Morrell Junior, A. C., Mendes, J., Morrell, A. G., & Morrell, A. (2021). Robotic TAPP inguinal hernia repair: lessons learned from 97 cases. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 48, e20202704. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202704>

## SUMMARY

### THE PROBLEM OF CHOOSING A METHOD FOR RECURRENT INGUINAL HERNIA REPAIR

**Bugridze Z., Grubnik V., Parfentiev R., Vorotyntseva K.**

*Odessa National Medical University, Ukraine*

Inguinal hernia repair is the most popular surgery performed by general surgeons around the world. The recurrence rate with various inguinal hernia repair techniques is 15%. The use of laparoscopic techniques in the treatment of inguinal hernias has significant advantages over open surgery, since it can significantly reduce pain, achieve excellent cosmetic results and shorten the duration of hospitalizations. At the same time, the recurrence rate after using laparoscopic techniques reaches 8.9%. The aim of this work is to determine the optimal method of surgical intervention for recurrent inguinal hernias. In the period from 2007 to 2011, a comparative randomized study was conducted, included 82 patients with recurrent inguinal hernias. Initially, all 82 patients were operated using Lichtenstein method with polypropylene mesh. All 82 patients with recurrent inguinal hernias were divided into two groups, patients in group I were operated on using laparoscopic methods (TAPP), in group II, repeated hernioplasty was performed using a modified Lichtenstein technique. In group I, the duration of the operation was 87±12 minutes. There were no serious intraoperative complications in group I. In group II, the average duration of the operation was 112±15 minutes. Complications in group II: severe pain syndrome was observed in 29 patients (69%), seroma developed

in 15 patients (35.7%), in 4 patients (9.5%) hernia recurrence was revealed. Thus, patients who have been operated on using laparoscopic methods have certain advantages in terms of the duration of the operation, the number of postoperative complications, the presence of pain syndrome, and most importantly, these patients do not have a recurrent hernia.

The results of repeated interventions in patients with recurrent inguinal hernias who did not use mesh implants were analyzed. The results obtained show the advantage of laparoscopic methods in reoperations, which was accompanied by fewer complications and recurrences.

A rather difficult problem of choosing the optimal method of re-interventions in patients with relapses after laparoscopic hernioplasty. In 16.7% of patients, repeated laparoscopic hernioplasty turned out to be impossible due to technical difficulties and they had to switch to open Lichtenstein plasty.

At the same time, in almost half of patients with recurrent inguinal hernias, it was possible to successfully perform repeated laparoscopic hernioplasty with good immediate and long-term results.

**Keywords:** laparoscopic hernioplasty, recurrent inguinal hernias.

## РЕЗЮМЕ

### ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНОЙ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ

Бугридзе З.Д., Грубник В.В., Парфентьев Р.С.,  
Воротынцева К.О.

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

Пластика паховых грыж наиболее популярная операция, выполняемая общими хирургами. Частота рецидивов при использовании различных методик пластики паховых грыж составляет 10-15%. Использование лапароскопических методик при лечении паховых грыж имеет значительные преимущества перед открытыми операциями, так как позволяет значительно снизить болевой синдром, добиться прекрасных косметических результатов и сократить длительность госпитализации. Частота рецидивов после использования лапароскопических методик достигает 8,9%.

Целью исследования явилось определение оптимального метода оперативного вмешательства при рецидивных паховых грыжах.

В период 2007-2011 гг. проведено сравнительное рандомизированное исследование 82 пациентов с рецидивными паховыми грыжами. Первоначально все пациенты (n=82) были прооперированы по методу Лихтенштейна с использованием полипропиленовой сетки. Пациенты с рецидивными паховыми грыжами разделены на две группы: пациентов I группы (n=40) оперировали с помощью лапароскопических методов (TAPP), во II группе (n=42) выполняли повторную герниопластику по модифицированной методике Лихтенштейна. В I группе продолжительность операции составила 87±12 минут. Серьезных интраоперационных осложнений в I группе не отмечено. Во II группе средняя длительность операции составила 112±15 минут. Во II группе выраженный болевой синдром наблюдался у 29 (69%) пациентов, серома развилась у 15 (35,7%) пациентов, у 4 (9,5%) был выявлен рецидив грыжи. Таким образом пациенты, прооперированные с использованием лапароскопических методов, имеют определенные преимущества по следующим показателям: продолжительность выполнения операции, количество послеоперационных осложнений, наличие болевого синдрома и отсутствие рецидива грыжи.

Проанализированы результаты повторных вмешательств у больных с рецидивными паховыми грыжами, у которых не использовались сетчатые имплантаты. Полученные результаты убедительно показывают преимущество лапароскопических методов при повторных операциях, что выражается меньшим числом осложнений и рецидивов.

Выбор оптимального метода повторных вмешательств у больных с рецидивами после лапароскопических герниопластик - достаточно сложная проблема. У 16,7% больных повторная лапароскопическая герниопластика оказалась невыполнимой ввиду технических сложностей и у них пришлось перейти к открытой пластике по Лихтенштейну.

Почти у половины пациентов с рецидивными паховыми грыжами удалось успешно выполнить повторную лапароскопическую герниопластику с хорошими ближайшими и отдаленными результатами.

## რეზიუმე

საზარდულის რეციდივული თიაქრის მკურნალობის მეთოდის არჩევა

ზ.ბუგრიძე, ვ.გრუბნიკი, რ.პარფენტევი, კ.ვოროტინცევა

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საზარდულის რეციდივული თიაქრის ქირურგიული მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდის შერჩევა.

2007-2011 წწ. პერიოდში ჩატარებულია საზარდულის რეციდივული თიაქრის მქონე 82 პაციენტის შედარებითი რანდომიზებული კვლევა. თავდაპირველად ყველა პაციენტს (n=82) ჩაუტარდა ოპერაცია ლისტენშტეინის მეთოდით პოლიპროპილენის ბადის გამოყენებით. საზარდულის რეციდივული თიაქრის მქონე პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფის პაციენტებს (n=40) ოპერაცია ჩაუტარდა ლაპაროსკოპიული მეთოდების გამოყენებით, II ჯგუფის პაციენტებს (n=42) - მეორადი ჰერნიოპლასტიკა ლისტენშტეინის მოდიფიცირებული მეთოდის გამოყენებით. I ჯგუფში ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 87±12 წუთი, სერიოზული ინტრაოპერაციული გართულებები ამ ჯგუფში არ განვითარებულა. II ჯგუფში ოპერაციის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 112±15 წუთი. II ჯგუფში გამოხატული ტკივილის სინდრომი აღენიშნებოდა 29 (69%) პაციენტს, სერომა განვითარდა 15 (35,7%) პაციენტს, 4 (9,5%) პაციენტს კი აღენიშნა თიაქრის რეციდივი. ამრიგად, ლაპაროსკოპიული მეთოდების გამოყენებით ნაოპერაციებ პაციენტებს აქვთ გარკვეული უპირატესობანი შემდეგი მაჩვენებლების მიხედვით: ოპერაციის ხანგრძლივობა, ოპერაციის შემდგომი გართულებების რაოდენობა, ტკივილის სინდრომის არსებობა და თიაქრის რეციდივის არარსებობა.

გაანალიზებულია განმეორებითი ჩარევის შედეგები საზარდულის რეციდივული თიაქრის მქონე პაციენტებში, ვისთანაც არ იყო გამოყენებული ბადისებრი იმპლანტანტები. მიღებული შედეგები დამაჯერებლად ამტკიცებს ლაპაროსკოპიული მეთოდების უპირატესობას განმეორებითი ოპერაციების დროს, რაც გამოიხატება გართულებებისა და რეციდივის ნაკლებ რაოდენობაში.

რეციდივების მქონე პაციენტებისათვის განმეორებითი ქირურგიული ჩარევის ოპტიმალური მეთოდის შერჩევა ლაპაროსკოპიული ჰერნიოპლასტიკის შემდეგ საკმაოდ რთული პრობლემაა. პაციენტების 16,7%-ში განმეორებითი ლაპაროსკოპიული ჰერნიოპლასტიკის ჩატარება შეუძლებელი იყო ტექნიკური სირთულეების გამო; მათ ჩაუტარდა ლია პლასტიკა ლისტენშტეინის მეთოდით. საზარდულის რეციდივული თიაქრის მქონე პაციენტების თითქმის ნახევარში მოხერხდა განმეორებითი ლაპაროსკოპიული ჰერნიოპლასტიკის ჩატარება კარგი ახლო და შორეული შედეგებით.

## КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВМ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ

Бодня А.И., Бутенко Л.Л., Грузевский А.А.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Травму заднего отдела стопы (ЗОС) относят к особой категории повреждений скелета из-за сложности её анатомии и биомеханики, структуры возникающих переломов костей на уровне подтаранного сустава (ПТС) и склонности к развитию посттравматических последствий. Удельный вес переломов данной локализации среди всех повреждений стопы составляет 50,3-71% и имеет тенденцию к росту. Лидирование повреждений ЗОС связано с современными тенденциями урбанизации, технологической и механизированной составляющей в жизни современного человека. Эти обстоятельства ведут к увеличению энергии травмирующего агента и, как следствие, объясняют тот факт, что среди пострадавших различных возрастных групп подавляющая часть (80%) представлена людьми трудоспособного возраста [2,6].

Повреждения ЗОС являются довольно редкой патологией в практике ортопедов-травматологов, среди которых переломы пяточной кости определяются в 1,01 – 5,7% случаев, таранной кости ещё реже – 0,17-1%, при этом в 75-92,8% они имеют внутрисуставной характер повреждений. Подтаранные вывихи стопы составляют 0,7% от общего числа всех травматических вывихов. Уникальность переломов костей ЗОС состоит ещё в том, что, несмотря на анатомическую реконструкцию, страдает не только функция суставов, которые они образуют, но и биомеханика всей стопы [5,10,12].

Результаты консервативного и оперативного лечения повреждений ЗОС до настоящего времени постоянно сравниваются во многих клинических исследованиях и остаются предметом дискуссий [1, 13, 14]. Независимо от методов лечения переломов костей, образующих ПТС, неблагоприятные результаты (13 – 80,5%) [3] вследствие допущенных ошибок в ряде случаев по разным причинам обусловлены развитием осложнений (35 – 48%) [4, 7]. Вполне закономерно, что идёт непрерывный поиск оптимальных способов лечения этих повреждений, способных влиять на функциональный результат [8, 11, 15]. Значимую роль в снижении временной нетрудоспособности и инвалидизации при травмах данной локализации играет качество стационарной помощи пострадавшим [9]. Восстановление функции после переломов и вывихов костей ЗОС является весьма сложной и до конца нерешённой проблемой современной травматологии и ортопедии, а поиск новых путей её решения чрезвычайно актуальным.

Цель исследования – комплексное клинико-статистическое изучение особенностей медико-социального статуса пациентов, оценка частоты, обстоятельств и структуры травм заднего отдела стопы для выбора оптимальной тактики лечения.

**Материал и методы.** Клинические исследования выполнены в период с 2007 по 2020 гг. в трёх ортопедо-травматологических отделениях НКП ГКБ № 11 г. Одесса, развёрнутых на 135 коек. Материалом для клинико-статистического анализа послужили официальные данные первичной документации 1047 пациентов с повреждениями ЗОС в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст – 42,9±13,9 лет). Путём сплошного изучения определяли частоту травм в различных

возрастно-половых группах, обстоятельства, структуру (вид и характер) и сезонность повреждений у пострадавших, находившихся на стационарном лечении, а также оценку эффективности применяющихся методов лечения в двух клинических группах пациентов. Оценка результатов лечения проводилась путём анализа клинико-рентгенологических данных обследований, амбулаторных карт и анкетирования пациентов по опросникам, разработанным Американским обществом ортопедии стопы и голеностопного сустава (AOFAS – *American Orthopedic Foot and Ankle Society*), а также субъективной оценки болевых ощущений с помощью индекса функции стопы (FFI – *Foot Function Index*). В настоящее время эти опросники наиболее популярны и широко используются для оценки отдалённых результатов лечения пациентов с повреждениями костей стопы, поэтому взяты за основу с целью сравнения данных в динамике.

В ходе выполнения исследования к клиническим сравнительным наблюдениям отнесли также сроки оперативного вмешательства, продолжительность стационарного и общего лечения, сроки фиксации и консолидации переломов при погружном и внешнем остеосинтезе, сроки реабилитации и нетрудоспособности, данные результатов клинико-рентгенологических и биомеханических (гониометрия) исследований, наличие или отсутствие характерных осложнений.

Математическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием программных продуктов Access, Excel и прикладного пакета Statistica. Клинические исследования выполнены согласно этическим стандартам, изложенным в Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации. При поступлении в клинику информация о целях проведения исследования и дальнейшем использовании его результатов была доведена до респондентов, получено информированное согласие в его участии. Соответствие выполненных исследований современным требованиям одобрено положительным заключением Комитета по биоэтике Одесского национального медицинского университета (протокол № 10 от 18.10.2019 года).

**Результаты и обсуждение.** Ретро-проспективное изучение в клинических группах наблюдений показало, что из 1047 пациентов 906 (86,53%) были жителями г. Одесса, 141 (13,47%) - приезжие либо поступили из области. На ведущее значение возрастного фактора, согласно классификации ВОЗ, в генезисе травм указывают данные, представленные в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, лица мужского пола составили 852 (81,38%), женского – 195 (18,62%). Наибольшая частота встречаемости повреждений ЗОС отмечена у лиц молодого (59,79%) и среднего (27,79%) возраста - 917 (87,58%), т.е. наиболее трудоспособная и физически активная возрастная группа пациентов, что подчёркивает актуальность вопроса при выборе наиболее рациональной тактики лечения и свидетельствует о социальной значимости проблемы.

Тем не менее, актуальность данного исследования подчёркивают вопросы при выборе наиболее оптимальной тактики лечения у пациентов пожилого и старческого возраста, которые составили 130 (12,42%) наблюдений. Значительно превышали показатели у пострадавших пожилого возраста

Таблица 1. Распределение пострадавших по полу и возрасту

Пол	Возраст (лет)				Всего	
	18-44	45-59	60-74	>75	абс.	%
Мужчины	536	234	72	10	852	81,38
Женщины	90	57	33	15	195	18,62
Итого	абс.	626	291	105	25	1047
	%	59,79	27,79	10,03	2,39	

та (10,03%). В разных возрастных и половых группах интенсивный показатель уровня травм был в 4,4 раза выше у мужчин, чем у женщин (1:4). Однако возрастной показатель у женщин свидетельствовал об обратном – средний возраст был выше (70,2±7,8 лет) чем у мужчин (66,3±6,3 лет), а в старческом возрасте интенсивный показатель уровня травм у них отмечен в 1,5 раза выше (11,5%), чем у мужчин (1:1,5).

При сравнении распределения пострадавших по социальному статусу обращает внимание подавляющее большинство случаев неработающих лиц трудоспособного возраста – 666 (63,61%), среди которых лицам без определённого места жительства и мест лишения свободы помощь оказана в 7 (1,05%) случаях. Далее по частоте следовали рабочие – 142 (13,56%), затем пенсионеры – 130 (12,42%), служащие – 79 (7,54%) и учащиеся – 30 (2,87%). Для рассматриваемой группы переломов была характерна умеренно выраженная сезонность повреждений: максимальное количество травм отмечено в летние месяцы – 380 (36,29%) и меньше всего их было в зимний период – 150 (14,32%). В равном количестве они встречались весной и осенью, составляя 252 (24,08%) и 265 (25,31%) больных, соответственно.

В структуре повреждений ЗОС, требующих стационарного лечения, на первом месте находился бытовой травматизм (65,9%), второе место занимал – уличный (26,46%), производственная травма зарегистрирована в 3,72% наблюдениях, далее следовала незначительная доля транспортных (2,39%) и спортивных травм (1,53%).

Анализ места и обстоятельств получения повреждений выявил, что среди всех пострадавших в условиях быта 71,45% травмированы в жилых помещениях (60,45% в квартирах, 39,55% в частных домах), во дворах домов – 16,52%, на дачах и приусадебных участках – 12,03%. Самой распространённой причиной бытового травматизма установлено падение (84,35% случаев) с низкой кинетической энергией, которое происходило с высоты 0,5 – 2 м со стульев, стола, стремянок и лестниц при выполнении ремонтных работ. Среди бытовой травмы следует подчеркнуть случаи падения с высокой кинетической энергией, например, с моста, дерева или обрушившегося лифта; причинение умышленных повреждений во время совершения противоправных действий, выпрыгивая из окон 2 – 6 этажей домов при неудавшемся ограблении; в ходе ссор; межличностных конфликтов и суицидальных попыток (15,65%).

Уличные травмы происходили при падении с крыш чердаков, сараев, гаражей и заборов. Причиной травматизации на тротуарах и пешеходных дорожках являлось падение в яму, канализационные люки, падение с подворачиванием стопы на скользких поверхностях грунта (97,11%), что было связано с гололёдом. Отмечены единичные эпизоды, которые возникли при прыжках с парашютом, падении с пирса, оврага либо нырянии со скалы и упором нижних конечностей о дно водоёма (2,89%).

Рассмотрение производственной травмы показало, что

они были получены как на открытых территориях – строительных площадках (56,41%), так и помещениях цехов (30,77%) при падении с высоты от 2-3 до 5-10 метров. Следует выделить воздействие механических сил на рабочих местах цехов, которые были нанесены падением либо ударом тяжёлых предметов (12,82%).

Причиной травматизма также были дорожно-транспортные происшествия у водителей и пассажиров, которые находились внутри автомобиля при столкновении транспортных средств (72%). Небольшая, но заслуживающая внимания, доля травм (28%) произошла при выходе из пассажирского автотранспорта и падении с его ступенек. Эпизоды спортивных травм являлись немногочисленными и возникли при падении на тренировках и во время спортивных соревнований по гимнастике и футболу (1,53%).

Анализ анамнестических данных позволил установить, что основное место занимал прямой механизм травмы ЗОС, составив 83,7% случаев. Непосредственной причиной переломов, как правило, была кататраума. Однако далеко не всегда, особенно при политравме, удавалось с достоверностью выяснить механогенез травмы, поскольку больные чётко не могли его указать.

На догоспитальном этапе работниками бригаад «скорой медицинской помощи» оказана первая помощь в 46,4% случаях, врачами травматологических пунктов – в 44,1%, в порядке само- и взаимопомощи – в 9,5%. Пострадавшие из последней группы обращались в лечебное учреждение самостоятельно без иммобилизации. На момент травмы в алкогольном или наркотическом опьянении поступили 12 человек (1,15%).

Анализируя сроки поступления больных в клинику следует отметить, что с момента получения травмы большинство из них госпитализированы в срочном порядке (до 6 часов) – 477 (45,56%), в течение первых суток – 375 (34,92%), в сроки, превышающие сутки – 195 (19,52%). Анализ причин несвоевременной госпитализации 35,9% пациентов с данными повреждениями показал, что эти случаи связаны с поздней диагностикой либо пропуском переломов костей предплечья в связи с недооценкой травмы специалистом (скудные анамнестические данные, отсутствие выраженных клинических признаков перелома, невыполнение рентгенологического исследования, низкое качество рентгенограмм). Некоторые пострадавшие направлялись из лечебных учреждений города и районов области после безуспешного исхода консервативного лечения (24,1%) и вторичного смещения на этапе лечения в поликлинике.

Клиническое изучение особенностей локализации повреждений ЗОС основывалось на ретро-проспективных наблюдениях в нерандомизированных выборках. При выполнении исследования установлено преобладание переломов пяточной кости - 888 (84,82%) пациентов, из них унilaterальные повреждения отмечены у 769 (правой – 390, левой – 379), билатеральные – у 119 (13,4%).

Таблица 2. Распределение открытых повреждений заднего отдела стопы

Локализация повреждений	Тип открытого повреждения			Всего
	I	II	III	
Таранная кость	10 (16,9%)	4 (6,8%)		14 (23,7%)
Подтаранный вывих стопы		4 (6,8%)	6 (10,2%)	10 (17,0%)
Пяточная кость	21 (35,6%)	10 (16,9%)	4 (6,8%)	35 (59,3%)
Итого	31 (52,5%)	18 (30,5%)	10 (17,0%)	59

Таблица 3. Распределение повреждений заднего отдела стопы в клинических группах

Клинические группы	Локализация повреждений			Всего	
	таранная кость	ПТ вывих	пяточная кость	абс.	%
Сравнения	35	16	311	362	53,1
Исследования	31	11	279	321	46,9
Итого	абс.	66	27	590	683
	%	9,67	3,95	86,38	100

Переломы таранной кости отмечены у 71 (6,78%) пациента, из них у 66 унilaterальные (правой – 35, левой – 31), у 5 (7,04%) - билатеральные.

Сочетающиеся переломы таранной и пяточной костей выявлены у 25 (2,39%) пациентов: в 9 (36%) случаях - ипсилатеральные, в 16 (64%) – контралатеральные.

Среди 39 (3,72%) случаев подтаранных вывихов стопы (правая – 22, левая – 17) внутренними были 34 (87,18%), наружными - 5 (12,82%). Нами не выделены задний и передний тип вывихов в чистом виде, поскольку они встречались в наших наблюдениях как компонент вывиха в сочетании с медиальным либо латеральным направлением подтаранного вывиха стопы.

Артродез таранно-пяточного сустава при последствиях переломов пяточной кости выполнен у 24 (2,29%) пациентов на 13 правых и 11 левых стопах.

При оценке распределения пациентов по характеру травмы установлены изолированные повреждения в 720 (70,38%) наблюдениях, множественные – в 149 (14,57%) и переломо-вывихи в составе сочетанной травмы – в 154 (15,05%), при которой ведущим было повреждение позвоночника – в 43 (27,92%) случаях.

Общее количество открытых переломов и вывихов ЗОС составили в 59 (5,77%) случаев. Для оценки степени тяжести открытых повреждений применяли шкалу Gustilo & Anderson (1976), результаты представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что преобладал I тип (52,5%) открытых повреждений ЗОС, где, исходя из локализации, лидировали переломы пяточной кости (59,3%), затем таранной кости – 23,7% и подтаранные (ПТ) вывихи стопы – 17,0%.

Многообразие типов повреждений ЗОС и их последствий, а также способов восстановительного лечения является актуальным для сравнения эффективности применяемых методик и функциональных исходов лечения. В рамках проводимого исследования, вследствие независимости от нас причин, из общего количества наблюдений (1047) обследованы 683 пациента, у которых удалось детализировать характер тяжести подтаранных повреждений, проследить и оценить результаты их лечения. Клиническое изучение влияния возрастного фактора на тактику лечения повреждений ЗОС и их последствий основывалось на анализе особенностей оказания помощи пострадавшим в группах до 60 лет (564 пациента) и старше (119 пациентов). Для объективной

оценки эффективности применяемых способов лечения проведен сравнительный анализ восстановления функции стопы в клинических группах больных.

Группа сравнения (362 пациента): применено консервативное лечение (n=189; 142 мужчин и 47 женщин; средний возраст – 47,2±17,5 лет); выполнена открытая репозиция и внутрeнняя фиксация (ORIF) по общепринятой методике АО/ОТА (n=156; 123 мужчины и 33 женщины; средний возраст – 42,4±14,2 лет), и использованы стандартные виды подтаранного артродеза - n=17; 12 мужчин и 5 женщин; средний возраст – 46,3±8,3 лет.

Группа исследования (321 пациент): применены, разработанные нами, лечебно-тактические алгоритмы, закрытые малоинвазивные технологии - n=316; 246 мужчин и 70 женщин; средний возраст – 43,6±13,2 лет и способ корригирующего подтаранного артродеза с использованием методики предоперационного расчёта величины основания клиновидной остеотомии тела пяточной кости в качестве аутогоспонтата (n=5; 3 мужчины и 2 женщины; средний возраст – 44,0±9,9 лет).

В зависимости от локализации повреждений ЗОС распределение пациентов в обеих клинических группах представлено в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что соотношение в клинических группах по локализации повреждений были сопоставимы для сравнения. Из общего числа поступивших больных группы сравнения у 35 отмечались повреждения таранной кости: доминировали переломы шейки - 27 (77,1%) случаев, среди которых лидировали пострадавшие со II типом повреждения - 16 (59,3%) случаев. В 3 (8,6%) случаях наблюдали переломы тела, краевые переломы – в 5 (14,3%), к ним отнесли переломы латерального (4) и заднего (1) отростков. При оценке тяжести повреждений переломы без смещения составили 8 (22,9%) случаев.

Установлены медиальные ПТ вывихи стопы у 14 пациентов, латеральные – у 2.

Клинический анализ показал, что среди 311 пациентов с повреждениями 368 пяточных костей преобладали внутрисуставные переломы - 326 (88,59%) случаев: вдавленный (импрессионный) тип повреждений составил 142 (43,56%) случая; язычковый – 124 (38,04%) и раздробленный – 60 (18,4%). Внесуставные (краевые) переломы пяточной кости отмечены в 42 (11,41%) случаях, к которым отнесли клюво-

видные переломы (24) со смещением, а также передне-верхнего края (8), медиального (6), латерального (3) бугорков и sustentaculum tali (1) без смещения. При оценке изменений референтных линий и углов в 289 (78,53%) выявлены переломы со смещением отломков, при которых величина угла Böhler's, в среднем, составила  $10,3 \pm 19,1^\circ$ . По степени тяжести переломы распределились следующим образом: лёгкие – 90 (24,46%) случаев; средние – 217 (58,96%) и тяжёлые – 61 (16,58%).

В группе исследования пострадавшие распределились по типу повреждений таранной кости следующим образом: переломы шейки составили 65,6% (21 / 32), из них лидировал II тип повреждений - 16 (76,2%) наблюдений, при этом переломы тела наблюдали в 4 (12,5%) случаях, краевые переломы – в 7 (21,9%), к ним отнесли переломы латерального (4) и заднего (3) отростков. Переломы таранной кости без смещения отмечены в 9 (28,1%) наблюдениях.

Определённую редкость у 11 пациентов с изолированными ПТ вывихами стопы составили латеральные вывихи (2) по отношению к медиальным (9).

Распределение у 278 пациентов по тяжести переломов 333 пяточных костей показало, что внесуставные (краевые) переломы составили 19 (16,67%) случаев, внутрисуставные – 314 (83,33%). Краевые повреждения со смещением установлены при клювовидных (7) переломах и переломах передне-верхнего края (4), медиального (4), латерального (2) бугорков и sustentaculum tali (2) без смещения. Внутрисуставные переломы были представлены язычковым типом, который выявлен в 120 (38,22%) случаях; импрессионный – 139 (44,27%) и раздробленный – 55 (17,51%). Оценивая референтные линии и углы, во всех клинических наблюдениях выявлены переломы пяточной кости со смещением различной степени тяжести: лёгкая степень установлена в 34 (10,21%) случаях, средняя – в 166 (49,85%), тяжёлая – в 133 (39,94%). Угол Böhler's при этом, в среднем, составил  $5,3 \pm 9,1^\circ$ .

Выбор оперативной тактики восстановительного лечения среди рассматриваемых групп учитывал локализацию и характер повреждений ЗОС, степень смещения отломков и объём повреждения мягких тканей в зоне перелома, давность травмы, возраст и технические возможности выполнения остеосинтеза. Данный вопрос должен в каждом отдельном случае определяться индивидуально в зависимости от общего состояния больного и имеющихся противопоказаний.

Из таблицы 4 явствует, что среди всех пострадавших превалирует группа сравнения, в которой чаще применена консервативная тактика лечения – 245 (58,89%) случаев. Наиболее активное хирургическое лечение с использованием малоинвазивной оперативной техники, проведено в группе исследования – 355 (90,1%) случаев.

В современной травматологии принято расценивать восстановление анатомической целостности кости как показатель качества функционального исхода лечения переломов. Часто положительные результаты не лишены самых разнообразных остаточных явлений, приводящих к изменению физической и социальной активности человека в обществе, т.е. качества жизни (КЖ). В связи с этим, при анализе исходов лечения повреждений ЗОС ориентировались в большей степени на функциональный результат, поскольку больных, прежде всего, беспокоит возможность возвращения к прежнему уровню физической активности и привычному образу жизни. С помощью такого подхода представилась возможность оценить не только лечение конкретного повреждения, но и реабилитацию пациентов, в целом, после полученной травмы.

Средний срок наблюдений в клинических группах составил  $45,7 \pm 17,5$  мес. (с 6 мес. до 10 лет) после травмы. Контрольные обследования у больных группы сравнения проведены, в среднем, спустя  $61,1 \pm 14,3$  мес. (6-120 мес.), в группе исследования с момента операции – спустя  $32,4 \pm 12,9$  мес. (6-58 мес.), что соответствует срокам для достоверной оценки исходов лечения.

На завершающем этапе исследования провели сравнение исходов различных методов лечения подтаранных повреждений стопы у пострадавших групп сравнения и исследования по отдалённым результатам, частоте допущенных ошибок, развития осложнений, длительности нетрудоспособности и инвалидности вследствие травмы ЗОС.

Сравнительный анализ отдалённых результатов лечения больных в клинических группах традиционного лечения и малоинвазивного стабильно-функционального остеосинтеза показал, что имеется разница средних показателей в зависимости от локализации повреждений (таблица 5).

Количество баллов, которое представлено в табл.5, по шкале AOFAS у пациентов группы исследования с переломами таранной и пяточной костей лучше ( $p < 0,05$ ) аналогичных значений в группе сравнения. Достоверных отличий в группах по количеству баллов при оценке исходов подтаранных вывихов стопы не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4. Распределение способов лечения повреждений заднего отдела стопы

Способы лечения	Клинические группы	
	сравнения	исследования
Гипсовая повязка	86	30
Ручная репозиция отломков	146	
Закрытое вправление подтаранных вывихов стопы	13	9
Открытое вправление подтаранных вывихов стопы	3	2
Репозиция по Westhues / Essex-Lopresti		93
Комбинированный остеосинтез	12	139
Внутрикостный остеосинтез	58	15
Накостный остеосинтез	81	
Чрескостный остеосинтез		101
Подтаранный артродез	17	5
Всего	416	394

Таблица 5. Исходы лечения повреждений заднего отдела стопы в клинических группах

Критерии оценки в клинических группах (M±m)	Локализация повреждений		
	таранная кость	подтаранный вывих	пяточная кость
Сравнения: AOFAS, баллы	75,9±8,6	91,1±1,8	79,9±7,8
FFI, баллы	14,9±3,7	8,1±1,9	26,9±4,1
Исследования: AOFAS, баллы	83,6±7,8	92,2±3,5	87,1±6,1
FFI, баллы	6,5±0,3	3,2±0,7	5,8±1,8

Таблица 6. Результаты лечения повреждений заднего отдела стопы и их последствий

Результаты лечения	Клинические группы	
	сравнения (n=362)	исследования (n=321)
Отличные	50 (13,81%)	113 (35,2%)
Хорошие	104 (28,73%)	134 (41,74%)
Удовлетворительные	142 (39,23%)	61 (19,1%)
Плохие	66 (18,23%)	13 (4,05%)

При лечении последствий переломов пяточной кости доказано преимущество применения модифицированной нами методики клиновидной остеотомии и корригирующего подтаранного артродеза, что подтверждается функциональными и рентгенологическими исследованиями реконструкции ЗОС в сагиттальной плоскости. Средний срок наступления сращения в зоне резекции суставных поверхностей таранно-пяточного сустава у пациентов группы исследования составил 85,9±2,4 дней против 105,8±3,9 дней в группе сравнения. Состоявшийся костный анкилоз создал благоприятные биомеханические условия для ходьбы, что в целом обеспечило достоверно лучшие ( $p < 0,05$ ) функциональные результаты по оценке AOFAS (79,5±5,7) баллов и FFI (15,3±1,2) баллов в отдалённом послеоперационном периоде, чем в группе сравнения, соответственно, 65,9±10,2 и 24,8±8,4 баллов.

В итоге, суммируя отдалённые функциональные результаты по шкале оценки AOFAS в группе исследования средний показатель для всех повреждений ЗОС составил 88,7±5,2 баллов, по опроснику FFI – 6,8±3,4 ( $p < 0,05$ ), что соответствует «хорошему» функциональному результату.

В клинической группе сравнения аналогичный функциональный результат для всех повреждений ЗОС уступал в 1,2 раза показателям шкалы AOFAS, составив 73,1±11,2 балла, по FFI – 23,9±10,8 ( $p < 0,05$ ) и характеризовался как «удовлетворительный».

Таким образом, тяжесть повреждений ПТС и оптимальная малоинвазивная тактика лечения значительно влияют на оценку анатомо-функционального результата в отдалённые сроки наблюдения. Балльная оценка результатов лечения по AOFAS и FFI коррелирует с анализом распределения пациентов по результатам лечения повреждений ЗОС, что даёт возможность определить в клинических группах тенденции в перераспределении результатов лечения и позволяет чётко показать разницу в сравниваемых группах по количеству неблагоприятных исходов.

В целом, изученные нами сравнительные анатомо-функциональные результаты лечения больных с повреждениями ЗОС в обеих группах представлены в таблице 6.

Анализ распределения пациентов, представленный в таблице 6 позволяет подробнее оценить клинические группы с целью выявления наиболее эффективного подхода и так-

тики лечения повреждений ЗОС. Среди 683 обследованных пациентов в отдалённом периоде после травмы положительные (отличные и хорошие) результаты в группе исследования (247 пациентов – 76,94%) превысили практически в 2 раза аналогичный показатель в группе сравнения (154 пациента – 42,54%). Неудовлетворительные результаты составили 4,05%, что в 4,5 раза уступает показателям группы сравнения (18,23%).

В исследовании определена также роль и взаимосвязь в прогнозировании исходов лечения подтаранных повреждений у больных в возрасте до 60 лет и старше. В итоге, установлена прямая корреляционная связь средней силы ( $r=0,510$ ) между возрастом и индексом коморбидности у пациентов всех клинических групп, что указывает на высокую распространённость сопутствующей патологии с увеличением возраста и негативно влияет на функциональные результаты лечения больных старше 60 лет по всем критериям шкал AOFAS (73,1±14,9) и FFI (31,2±10,1) баллов, чем у лиц до 60 лет - 78,3±3,9 и 28,1±9,8 баллов, соответственно.

Далее, в ходе исследования выявлены предпосылки формирования ошибок, вследствие которых развились различные виды осложнений, изучена частота их встречаемости в двух рассматриваемых клинических группах. Порядок выбора оптимальной тактики лечения позволил учесть наличие и исключить или в известной мере компенсировать влияние факторов, приводящих к осложнениям и нарушению функции стопы. Среди обследованных больных в группе сравнения отмечены осложнения (69,47%), количество которых в сумме превзошло в 6,4 раз число возникших осложнений в группе исследования (10,9%).

Анализ ошибок и осложнений, отмеченных в обеих группах, позволил определить, что для консервативного лечения характерны неблагоприятные исходы, связанные с нарушением биомеханики стопы вследствие невосстановленной анатомии повреждённых костей, а для ORIF свойственны различной степени выраженности контрактуры и осложнения инфекционного характера. При соблюдении всех требований к технологии как погружного, так и внешнего остеосинтеза процент ошибок и осложнений возможно избежать или свести к минимуму.

Среди клинических групп с переломами таранной и пяточной костей установлена прямая корреляционная зави-

симось между неправильным сращением отломков и сроками временной нетрудоспособности при консервативном лечении ( $r=0,612$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что качество репозиции отломков влияет в последующем на сроки временной нетрудоспособности, а функциональные результаты хуже уже в ранние сроки после лечения подтаранных повреждений, поскольку обусловлены болевым синдромом. При этом средняя продолжительность нетрудоспособности у больных группы исследования ( $128,3 \pm 10,1$ ) была меньше в 1,4 раза, чем в группе сравнения, соответственно,  $181,5 \pm 9,4$  дней.

Анализируя результаты клинических исследований, становится очевидным, что эффективность применения традиционных и малоинвазивных методов при лечении пациентов с повреждениями ЗОС весьма различна: частота выхода на инвалидность пострадавших в клинической группе сравнения составила 8,61% наблюдений, что превышает в 2,9 раз аналогичный показатель в группе исследования (2,92%).

На основании анализа результатов лечения пациентов обеих клинических групп с подтаранными повреждениями в отдаленном периоде доказано преимущество применения предложенной нами закрытой малоинвазивной технологии и корригирующего подтаранного артродеза подтверждено клинко-рентгенологическими и биомеханическими исследованиями. Дальнейшее усовершенствование и внедрение малоинвазивной техники лечения и основных принципов организации оказания помощи больным с травмой ЗОС позволит оптимизировать лечебно-диагностический процесс и достичь значимого лечебного и социального эффекта.

**Выводы.** Клинко-статистический анализ позволил выявить социальную структуру пострадавших от травм ЗОС, проходящих стационарное лечение, результаты которого принципиально отличаются и зависят от оптимального выбора лечебной тактики. Получены достоверные различия в показателях эффективности применяемых методик.

Внедрение в практику малоинвазивных методик лечения является клинически более эффективным и безопасным в сравнении с использованием традиционных методов (консервативное лечение и ORIF), поскольку способствует сокращению сроков временной нетрудоспособности в 1,4 раза, увеличению показателей по AOFAS и FFI – в 1,2 раза и улучшению анатомо-функциональных результатов практически в 2 раза за счёт предотвращения развития осложнений в 6,4 раза, что, в свою очередь, позволяет снизить частоту неудовлетворительных результатов лечения в 4,5 раз и инвалидность – в 2,9 раз.

В мировой литературе, согласно рекомендациям АО/ASIF, признаётся приоритет оперативного метода лечения (ORIF) пострадавших с травмой в области ЗОС, который имеет ряд типичных противопоказаний, обусловленных возрастом, сопутствующей патологией и состоянием местных тканей. Альтернативой ORIF являются методики закрытого малоинвазивного остеосинтеза таранной и пяточной костей, которые могут быть выполнены у лиц разных возрастных групп с высоким коморбидным фоном, поскольку позволяют оптимизировать индивидуальный подход.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев ГШ, Дубинский АВ. Сравнительная оценка результатов оперативного лечения пациентов с импрессионны-

ми переломами пяточной кости. Травматология и ортопедия России. 2013; 2(68): 63-71. doi: 10.21823/2311-2905-2013-2-63-71

2. Гречухин ИВ. Комплексный клинко-статистический анализ травм опорно-двигательной системы. Травматология и ортопедия России. 2011; 2(60): 160-163. doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-2-160-1630

3. Каленский ВО, Иванов ПА. Основные причины неудовлетворительных исходов лечения повреждений стопы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018; 2(7): 122-128. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-122-128

4. Королёв МА, Ярмук ДО, Мирошникова ЕА, Молдакулов ЖМ и др. Ошибки диагностики и особенности лечения переломов костей стопы при сочетанной и множественной травме. Вестник РГМУ. 2016; 3: 48-55. doi: 10.24075/brsmu.2016-03-07

5. Кулик НГ, Ващенко ВВ, Хоминец ВВ, Остапченко АА. Прогностическое значение объективного обследования больных с внутрисуставными переломами пяточной кости. Гений ортопедии. 2020; 1(26): 6-12. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-1-6-12

6. Корж НА, Герасименко СИ, Климовицкий ВГ, Лоскутов АЕ и др. Распространённость переломов костей и результаты их лечения в Украине (клинко-эпидемиологическое исследование). Ортопедия, травматология и протезирование. 2010; 3(580): 5-14. doi: 10.15674/0030-5987201035-14

7. Корж МА, Яременко ДО, Горідова ЛД, Романенко КК. Помилки та ускладнення в ортопедо-травматологічній практиці. Ортопедия, травматология и протезирование. 2010; 2(579): 5-10. doi: 10.15674/0030-5987201025-10

8. Ситник АА. Лечение переломов шейки таранной кости. Новости хирургии. 2019; 3(27): 337-343. doi: 10.18484/2305-0047.2019.3.337

9. Чёрный АЖ. Медико-социальная характеристика пациентов, госпитализированных по поводу травм. Травматология и ортопедия России. 2013; 2(68): 88-93. doi: 10.21823/2311-2905-2013-2-88-93

10. Buza JrA, Leucht P. Fractures of the talus: Current concepts and new developments. Foot & Ankle Surgery. 2018; 24(4): 282-290. doi: 10.1016/j.fas.2017.04.008

11. Cong J, Dong W, Wanlei Y. Minimally invasive percutaneous osteosynthesis versus ORIF for Sanders type II and III calcaneal fractures: a prospective randomized intervention trial. J. Orthopedics Surgery and Research. 2017; 1(12): 10-19. doi: 10.1186/s13018-017-0511-5

12. Fracture and dislocation classification compendium-2018. Foot. Journal of Orthopaedic Trauma. 2018; 32(1): 89-100. doi: 10.1097/BOT.0000000000001060

13. Griffin D, Parsons N, Shaw E, Kulikov Yu et al. Operative versus nonoperative treatment for closed, displaced, intra-articular fractures of the calcaneus: randomised controlled trial. British Medecine Journal. 2014; 349: 44-83. doi: 10.1136/BMJ.g4483

14. Meena S, Gangary SK, Sharma P. Operative versus nonoperative treatment for displaced intraarticular calcaneal fracture: a meta-analysis of randomised controlled trials. Journal of Orthopaedics Surgery (Hong Kong). 2016; 3(24): 411-116. doi: 10.1177/1602400328

15. Whitaker C, Turvey B, Illical EM. Current concepts in talar neck fracture management. Current Review Musculoskeleton Medical. 2018; 11(3): 456-474. doi: 10.1007/s12178-018-9509-9



## SUMMARY

### CLINICAL AND STATISTICAL ANALYSIS OF POSTERIOR FOOT INJURIES

Bodnya A., Butenko L., Hruzevskiy A.

Odessa National Medical University, Ukraine

A clinical and statistical study of the frequency, structure and circumstances of posterior foot injury was carried out in 1047 patients admitted to the clinic in the period from 2007 to 2020. Age and gender groups have been identified, in which most often injuries leading to hospitalization occurred as a result of a fall with low kinetic energy at home or on the street, due to negligence, illegal actions and road accidents. The majority of patients were hospitalized urgently after injury, among which fractures of the calcaneus prevailed (84.82%). Two clinical groups were analyzed for the chosen treatment tactics. In the first group (comparison), depending on the severity of the injuries, conservative treatment was performed in 189 patients, operative (open reposition and internal fixation) – in 156. In the second group (studies), a closed reposition by Westhues / Essex-Lopresti and transosseous osteosynthesis according to the tactics developed by us were performed in 316 cases. Rammed arthrodesis was performed in both groups in 22 patients. The analysis of the functional results of conservative treatment according to AOFAS (88.7±5.2) and FFI (6.8±3.4) showed the advantages of closed methods and their effectiveness by 1.2 times compared with conservative treatment and internal osteosynthesis, respectively, 73.1±11.2 and 23.9±10.8 points.

**Keywords:** medical and social analysis, inpatient assistance, talus and calcaneal bones, subtalar dislocation of the foot.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВМ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ

Бодня А.И., Бутенко Л.Л., Грузевский А.А.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Проведено клинико-статистическое изучение частоты, структуры и обстоятельств травмы заднего отдела стопы у 1047 пациентов, поступивших в клинику в период с 2007 по 2020 гг. Установлены возрастно-половые группы, у которых травмы, приводящие к госпитализации, чаще возникли в результате падения с низкой кинетической энергией в быту или на улице вследствие неосторожности, противоправных действий и дорожно-транспортных происшествий. Большинство пациентов госпитализированы в срочном порядке после травмы, среди них преобладали (84,82%) переломы пяточной кости. Две клинические группы проанализированы на предмет выбранной тактики лечения. В первой группе сравнения в зависимости от тяжести повреждений выполнено консервативное лечение у 189 пациентов, оперативное (открытая репозиция и внутренняя фиксация) – у 156. Во второй группе исследования проведена закрытая репозиция по Westhues/Essex-Lopresti и чрескостный остеосинтез по разработанной авторами тактике в 316 случаях. Подтаранный артродез выполнен в обеих группах 22 пациентам.

Внедрение в практику малоинвазивных методик лечения является клинически более эффективным и безопасным в сравнении с использованием традиционных методов (консервативное лечение и ORIF), поскольку способствует сокращению сроков временной нетрудоспособности в 1,4 раза, увеличению показателей по опроснику Американского общества ортопедии стопы и голеностопного сустава (88,7±5,2) и с помощью индекса функции стопы (6,8±3,4) – в 1,2 раза и улучшению анатомо-функциональных результатов практически в 2 раза за счёт предотвращения развития осложнений в 6,4 раза, что, в свою очередь, позволяет снизить частоту неудовлетворительных результатов лечения в 4,5 раза и инвалидность – в 2,9 раз.

## რეზიუმე

ტერფის უკანა ნაწილის ტრავმების კლინიკურ-სტატისტიკური ანალიზი

ა.ბოდნია, ლ.ბუტენკო, ა.გრუზევსკი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ჩატარებულია 2007-2020 წწ. პერიოდში კლინიკაში შემოსული 1047 პაციენტის ტერფის უკანა ნაწილის ტრავმების სიხშირის, სტრუქტურის და გარემოებების კლინიკურ-სტატისტიკური ანალიზი. დადგენილია ასაკობრივ-სქესობრივი ჯგუფები, რომელშიც პოსტიტალიზაციის საჭიროების მქონე ტრავმები უფრო ხშირად ვითარდებოდა ყოფაცხოვრებითი ვარდნის შედეგად დაბალი კინეტიკური ენერგიით, ან ქუჩაში გაუფრთხილებლობის, სამართალდარღვევების და საგზაო-სატრანსპორტო შემთხვევების შედეგად.

პაციენტების უმეტესობა პოსტიტალიზებული იყო სასწრაფო წესით ტრავმის შემდეგ, მათ შორის სჭარბობდა (84,82%) ქუსლის ძვლის მოტეხილობები. მკურნალობის შერჩეული ტაქტიკის მიხედვით გაანალიზებულია ორი კლინიკური ჯგუფი. პირველ ჯგუფში (შედარების), დაზიანების სიმძიმის მიხედვით, 189 პაციენტს ჩატარდა კონსერვატიული მკურნალობა, 156-ს კი – ქირურგიული (ღია რეპოზიცია და შიგნითა ფიქსაცია). მეორე ჯგუფში (კვლევის) 316 შემთხვევაში ჩატარდა რეპოზიცია Westhues/Essex-Lopresti-ის მიხედვით და ძვალგავლითი ოსტეოსინთეზი ავტორების მიერ შემუშავებული ტაქტიკით.

მკურნალობის მცირეინვაზიური მეთოდების დაწერვა პრაქტიკაში წარმოადგენს კლინიკურად უფრო ეფექტურ და უსაფრთხო მეთოდს ტრადიციულ მეთოდებთან შედარებით (კონსერვატიული მკურნალობა და ORIF), რადგანაც ხელს უწყობს დროებითი შრომისუუნარობის შემცირებას 1,4-ჯერ, მაჩვენებლების მომატებას ამერიკის ტერფისა და კოჭ-წვივის სახსრის ორთოპედიის საზოგადოების კითხვარის მიხედვით (88,7±5,2) და ტერფის ფუნქციის ინდექსის მიხედვით (6,8±3,4) – 1,2-ჯერ, ანატომიურ-ფუნქციური შედეგების გაუმჯობესებას პრაქტიკულად 2-ჯერ გართულებების განვითარების თავიდან აცილების ხარჯზე 6,4-ჯერ, რაც, თავის მხრივ, განსაზღვრავს მკურნალობის არადაშავიანოვებელი შედეგების სიხშირის შემცირებას 4,5-ჯერ, ხოლო ინვალიდობის – 2,9-ჯერ.

## РОЛЬ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМИОЗА (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Бахтияров К.Р., <sup>2</sup>Бобров Б.Ю., <sup>2</sup>Лубнин Д.М., <sup>2</sup>Волкова П.А.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

<sup>2</sup>Клиника «Евроонко», Москва, Россия

Аденомиоз - доброкачественное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием эндометриальных желез и стромы в миометрии, приводящее к гиперплазии и гипертрофии прилегающих гладких мышц [6]. Патогенез аденомиоза и механизмы, с помощью которых аденомиотические очаги вызывают клинические симптомы, по сей день не изучены. Современные данные гистопатологических наблюдений и недавних молекулярно-генетических исследований выявили, что аденомиоз возникает в результате инвагинации базального слоя эндометрия в прилегающий миометрий, это соответствует точке зрения, предложенной Cullen почти столетие назад [30]. Альтернативная теория патогенеза указывает, что аденомиоз является результатом метаплазии эмбриональных плюрипотентных клеток или редифференцировки взрослых стволовых клеток [79].

Распространенность аденомиоза широко варьирует в зависимости от критериев постановки диагноза и метода статистического учета и составляет от 5 до 70%. Недавние исследования выявили распространенность аденомиоза у 30% женщин в возрасте от 18 до 30 лет [56,68]. Аденомиоз диагностирован у 22% бесплодных женщин в возрасте до 40 лет, которым проводится лечение при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [59]. До развития лучевой диагностики диагноз зависел от гистопатологического исследования образца, чаще полученного в результате гистерэктомии. Усовершенствования в методах визуализации, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) привели к значительным достижениям в этой области. Благодаря повышению точности лучевой диагностики аденомиоз может быть обнаружен также у относительно высокой доли бессимптомных женщин [26,74].

Современные варианты лечения симптомного аденомиоза включают медикаментозное лечение и минимально инвазивные методы, в том числе эмболизацию маточных артерий (ЭМА) [61]. На сегодняшний день гистерэктомия остается распространенным радикальным методом лечения. Частота выполнения гистерэктомии связана с поздней диагностикой аденомиоза, диффузной природой заболевания и недостаточным количеством рандомизированных исследований, необходимых для стандартизации альтернативных методов лечения [71]. ЭМА впервые описана в 1995 году J. Ravina с соавт. [62], а затем признана эффективным методом лечения пациентов с симптомной миомой матки [18]. В настоящее время ЭМА изучается как малоинвазивный способ лечения аденомиоза [20]. В данной статье обобщены современные тенденции в лечении аденомиоза с акцентом на растущую роль ЭМА.

**Этиология и патогенез.** Точная этиология и патофизиология, приводящие к развитию аденомиоза, остаются неопределенными. Разработано несколько теорий, в том числе травматическая, иммунологическая, гормональная, метапластическая и теория стволовых клеток [30]. Травматические и иммунологические теории предполагают нарушение взаимодействия эндометрия и миометрия с инвагинацией нормально расположенных клеток эндометрия [6] в то вре-

мя как гормональная, метапластическая и теория стволовых клеток основаны на измененном поведении дисплазированных клеток [47]. Считается, что эти механизмы, в сочетании с факторами риска, такими как возраст, паритет, оперативные вмешательства на матке, курение, эктопическая беременность, прием антидепрессантов и терапия тамоксифеном способствуют развитию аденомиоза [71]. Независимо от этиологии, гистопатологические особенности остаются неизменными и окончательный диагноз устанавливается по наличию эктопических, неопухолевых желез эндометрия и стромы, окруженной гипертрофическим и гиперпластическим миометрием [6].

**Диагностика.** Аденомиоз остается неоднозначным диагнозом в клинической практике. Диагноз может быть поставлен необоснованно или, наоборот, излишне отсрочено, что связано с отсутствием специфических симптомов [34]. Клиническая картина аденомиоза разнообразна: меноррагия, дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и субфертильность [29,68]. На сегодняшний день проводится изучение тканевых биомаркеров, которые в будущем войдут в алгоритм диагностики аденомиоза [60].

**Роль УЗИ и МРТ в диагностике аденомиоза.** С развитием методов УЗИ и МРТ разработаны критерии диагностики, определения глубины инвазии аденомиоза в миометрий и мониторинга ответа на лечение [10,3]. Трансвагинальное УЗИ представляет собой экономически эффективный метод первичного скрининга аденомиоза и другой гинекологической патологии. Ультразвуковые признаки аденомиоза можно разделить на прямые или косвенные. Прямые признаки обусловлены наличием ткани эндометрия в миометрии, а косвенные - гипертрофированным миометрием [7]. Диагностическая точность УЗИ при аденомиозе установлена в ряде метаанализов [5,16]: предполагаемая общая чувствительность УЗИ при диагностике аденомиоза варьирует в диапазоне от 72 до 82%, общая специфичность - от 81 до 85%.

МРТ является методом детальной визуализации и второй линией диагностики аденомиоза. Подобно УЗИ, для описания аденомиоза используются прямые и косвенные признаки [10]. В нескольких проспективных исследованиях оценивалась диагностическая точность МРТ при аденомиозе [9,63]. Эти исследования продемонстрировали чувствительность метода от 70 до 93% и специфичность - от 86 до 93%. Несмотря на меньшую зависимость от оператора, МРТ требует большего опыта считывания и оптимизации техники визуализации для достижения более высокой точности диагностики [10]. Одним из основных диагностических МР-параметров является толщина переходной зоны миометрия. Диффузное или очаговое неравномерное утолщение переходной зоны более 12 мм позволяет установить диагноз аденомиоза [27]. Это наиболее принятый показатель, обладающий точностью 85% и специфичностью 96%. Однако диффузное утолщение переходной зоны следует тщательно дифференцировать с физиологическими изменениями, поскольку толщина подвержена циклическим изменениям [37].

*Аденомиоз и фертильность.* В литературе отсутствует единое мнение относительно взаимосвязи между аденомиозом и бесплодием. Обратимся к данным, посвященным эффективности программ ВРТ среди пациенток с аденомиозом [76]. В соответствии с выводом авторов, аденомиоз оказывает негативное влияние на исходы ВРТ, что выражается в снижении частоты клинической беременности и увеличении риска ее прерывания. Аналогичные выводы об отрицательном влиянии аденомиоза на репродуктивные исходы получены в результате системного обзора и метаанализа от 2020 года [51]. Наличие аденомиоза также коррелирует с повышенным риском преэклампсии, преждевременных родов, оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, неправильного развития плода, послеродового кровотечения. Оценка влияния аденомиоза на репродуктивные результаты от 2021 года показала снижение шансов наступления беременности на 43% и трехкратное увеличение риска выкидыша у женщин с аденомиозом в сравнении с контрольной группой [11].

*Лечение аденомиоза.* При планировании лечения аденомиоза необходимо учитывать возраст женщины, репродуктивный статус и клинические симптомы. Выделяют 3 направления лечения: медикаментозная терапия, оперативное лечение и преодоление бесплодия [75]. В настоящее время отсутствует стандартизированный алгоритм терапии аденомиоза. Гистерэктомия остается единственным радикальным способом лечения. Распространение методов ВРТ, более поздний возраст реализации репродуктивной функции и частый отказ пациенток от орган-уносящей операции стали определяющими для развития консервативного хирургического и интервенционного лечения аденомиоза.

*Медикаментозная терапия аденомиоза.* Лекарственная терапия аденомиоза является первой линией лечения. Применяют нестероидные противовоспалительные (НПВС) и гормональные препараты: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), прогестагены. Большая часть медикаментов широко используются при аденомиозе off-label [57]. Идет изучение селективных модуляторы рецепторов прогестерона, ингибиторов ароматазы, вальпроевой кислоты, антитромбоцитарной терапии и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона [75,8]. Медикаментозная терапия демонстрирует все большую эффективность у пациентов, которым требуется контроль симптомов или лечение бесплодия. Некоторые авторы рассматривают прогестагены в качестве первой линии медикаментозного лечения, главным образом внутриматочную систему, содержащую левоноргестрел. Этот терапевтический метод эффективен в аспекте уменьшения симптомов и достоверно связан с улучшением качества жизни; аГнРГ рассматриваются в качестве второй линии для пациентов с симптомами, рефрактерными к применению гестагенов, однако их применение ограничено побочными эффектами [67]. КОК также могут быть эффективны в ограничении симптомов, связанных с аденомиозом, особенно при постоянном применении [53]. Предполагаемым результатом лечения симптоматического аденомиоза является облегчение симптомов, поддержание или улучшение фертильности при минимизации побочных эффектов. Эффект лекарственной терапии достигается нарушением путей, ведущих к воспалению, нейроангиогенезу и нарушению апоптоза [75]. Тем не менее, многие недостатки медикаментозной терапии все еще нуждаются в устранении, к ним относят: временное облегчение симптомов, развитие

менопаузальной симптоматики, нерегулярные кровянистые выделения из половых путей, иногда серьезные тромбозно-болические осложнения.

*Минимально инвазивное и органосохраняющее хирургическое лечение.* Консервативное хирургическое лечение направлено на устранение симптомов аденомиоза путем удаления патологической ткани с сохранением нормальных мышц матки. Эксцизионная аденомиомэктомия включает полное удаление очаговых поражений (аденомиом), в то время как миометрэктомия является способом оперативного лечения диффузного аденомиоза. Horig и соавт. [39] разделили эксцизионные консервативные методики на два типа: тип 1 включает полное удаление очага поражения (аденомиомэктомия), тип 2 - циторедуктивную хирургию при лечении диффузной аденомы (миометрэктомия). Согласно указанному исследованию, тип 1 позволяет сохранять целостность стенки матки; в то время как при типе 2 существует больший риск разрыва матки при беременности. Аденомиомэктомия и циторедуктивная хирургия направлены на удаление пораженной ткани с восстановлением оставшейся ткани миометрия [53]. Аденомиомэктомия является предпочтительным методом в случаях очагового заболевания (аденомиомы) и может быть использована в некоторых случаях диффузного заболевания.

Модифицированная лапароскопическая методика реконструкции стенки матки разработана Takeuchi и соавт. [70]. Миометрэктомию предпочтительно использовать при лечении диффузного аденомиоза. Этот метод заключается в удалении как можно большей части макроскопического поражения. При невозможности удалить все пораженные ткани операция считается циторедуктивной. В случае иссечения большого количества здорового миометрия, результат может привести к «функциональной» гистерэктомии. Osada с коллегами разработал лапаротомную методику для лечения тяжелой диффузной формы заболевания, известную как «метод тройного лоскута». Она состоит из радикального иссечения аденомиоза с последующей реконструкцией матки тройным лоскутом [52].

На сегодняшний день нет единого мнения о наилучшем хирургическом методе. В системном обзоре Grigoris и соавт. [35] показатели снижения дисменореи, контроля меноррагии и успешности беременности варьировали в пределах 82%, 50-69% и 47-61%, соответственно, а в обзоре Younes и соавт. [82] показано 75% облегчение симптомов при краткосрочном наблюдении. Основной проблемой консервативных хирургических методов является высокий риск осложнений, в частности риск разрыва матки и осложненной беременности [53]. Акушерские осложнения чаще наблюдаются при диффузных поражениях и более длительном наблюдении пациентов. Причиной осложнений является образование ослабленной рубцовой ткани и перфорации в эндометрии, приводящей к инвазии плаценты [4].

Консервативное оперативное лечение является фактором риска развития спаечного процесса, деформации матки. При планировании родоразрешения после консервативной операции плановое кесарево сечение представляется лучшим выбором с точки зрения безопасности пациента [35]. Признано, что разрывы матки по рубцу могут возникать во время беременности или родов. Предполагается, что последующие рубцы на матке после операции кесарева сечения могут скрывать плотные вторичные аденомиотические очаги. Таким образом, органосохраняющее хирургическое лечение демонстрирует эффективность в купировании кли-

нических симптомов, в первую очередь, при краткосрочном наблюдении, создает условия для акушерских осложнений и требует особого опыта от оперирующего врача.

*Гистероскопическая резекция/абляция.* Гистероскопическая резекция и абляция - это комбинированный метод лечения, включающий рассечение и коагуляцию кистозных аденомиотических поражений и крипт [69]. Гистероскопические резекции могут быть выполнены с использованием иттриево-алюминиевого гранулометрического лазера (YAG), ролл-эрболла, термической баллонной абляции, криоабляции, абляции циркулирующей горячей жидкостью, микроволновой абляции, биполярной радиочастотной абляции и электрокоагуляции [71]. Данный метод может быть предложен пациентам, которые не заинтересованы в последующей беременности. В ретроспективном исследовании 816 женщин, перенесших термическую или радиочастотную абляцию эндометрия, наличие аденомиоза было связано с 1,5-кратным повышением риска неудачи лечения, требующего выполнения гистерэктомии или повторной абляции [25]. Gemen с коллегами [31] обнаружили, что наличие подслизистых миом также увеличивает риск неудовлетворенности лечением как с помощью роликовых, так и петлевых резекционных абляционных техник. При этом уменьшение дисменореи и меноррагии достигнуто более чем у 81% и 50% пациентов, соответственно.

При неудовлетворительном результате гистероскопического лечения, дальнейшая терапия включает повторную гистероскопию или гистерэктомию. В ретроспективном исследовании Peras и соавт. [55] 21% женщин, перенесших абляцию, потребовалась последующая гистерэктомия. Wortman и соавт. [81] также оценили частоту и эффективность повторной гистероскопии после первоначальной неудачи. По их данным повторная гистероскопия дала положительные результаты, позволив избежать гистерэктомии у 44 (88,9%) из 49 пациенток. Комбинация резекции эндометрия и установки внутриматочной спирали, содержащей левоноргестрел, является возможной альтернативой гистерэктомии у женщин, завершивших деторождение [71]. Следует отметить, что глубокие эндометриальные железы, которые не были резецированы, могут сохраняться под рубцовой тканью и вызывать рецидивирующую дисменорею. Метод гистероскопической абляции и резекции применяется при поверхностном расположении аденомиотических очагов или при диффузном поверхностном аденомиозе. Максимальная клиническая эффективность достигается при дополнительном назначении прогестагенов. Эффективность при длительном наблюдении и влияние на репродуктивные исходы не изучены.

*Фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU).* Фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU) является методом локального воздействия на аномальные ткани, основан на использовании интенсивной ультразвуковой энергии. Процессом нагрева и кавитации можно управлять и контролировать его воздействие с помощью МРТ или УЗИ [13]. HIFU используется для лечения аденомиоза с 2008 года [28]. С тех пор в литературе появились многообещающие результаты в отношении облегчения симптомов с небольшим количеством описанных осложнений. Устойчивый эффект с облегчением симптомов спустя 12 месяцев получен у 88% из 669 пролеченных женщин. Безопасность HIFU оценена у 9988 женщин, из которых 2549 женщин имели аденомиоз [12]. Однако, недостаток литературы, в которой проводится анализ применения HIFU

в сравнении с другими малоинвазивными вариантами лечения аденомиоза и его высокая стоимость ограничивают его применение. Следует отметить малоизученное влияние HIFU на фертильность и строгие показания к выполнению процедуры: поражения размером не более 10 см [13], отсутствие спячного процесса в малом тазу [14], масса тела менее 100 кг [77]. Отсутствие убедительных данных о долгосрочной эффективности и влиянии на репродуктивный потенциал не позволяют рассматривать HIFU как клинически эффективный метод.

*Эмболизация маточных артерий (ЭМА).* ЭМА признана эффективным методом лечения пациентов с симптомной миомой матки [22,40]. Безопасность и эффективность ЭМА для лечения миомы установлены в кокрейнском обзоре еще в 2005 году [36]. В 1999 году впервые предложено выполнение ЭМА в качестве метода лечения симптоматического аденомиоза, а в последние 10 лет данная процедура активно применяется в клинической практике с положительными результатами [40]. Весомыми достоинствами ЭМА является клиническая эффективность и короткий период восстановления. Возможные побочные эффекты и недостатки, связанные с ЭМА, включают непосредственно постэмболизационный синдром, тошноту, гематому в области артериального доступа. Отдельным вопросом является восстановление фертильности и акушерские исходы после ЭМА.

*Выполнение ЭМА при аденомиозе.* ЭМА при аденомиозе направлена на индуцирование некроза более чем в 34% аденомиотической ткани для обеспечения клинического эффекта [23,43]. Методика выполнения ЭМА при аденомиозе аналогична той, которая используется при миоме матки. Наиболее широко используемым в мире эмболическим агентом по сей день являются несферические частицы поливинилалкоголя (ПВА) размером 255-900. Недостатком эмболов ПВА является их неправильная форма и неоднородная калибровка. Другими распространенными эмболическими агентами, являются микросферы из трис-акрил-желатина. Микросферы из трис-акрил-желатина обладают правильной формой, однородной калибровкой и способностью к сжатию, они широко рассматриваются как высокоэффективное эмболическое средство для ЭМА [17]. В последнее время чаще отдается предпочтение сферическим эмболам, покрытым полиэном F, гидрогелевым эмбоиновым микросферам. Частицы сферической формы были разработаны для преодоления недостатков, характерных для частиц неправильной формы, таких как засорение катетера, неполная закупорка сосудов-мишеней и непредсказуемое поведение [66]. В настоящее время начаты исследования по применению полиэтиленгликолевых сферических эмболов [54].

ЭМА выполняется после селективной катетеризации обеих маточных артерий односторонним или двусторонним доступом в соответствии со стандартом медицинской помощи [65,80]. Эмболизацию осуществляют через микрокатетер. При аденомиозе афферентные артериолы, как правило, несколько меньше, чем в перифиброидном сплетении. Следовательно, ЭМА при аденомиозе рекомендуют использовать эмболы размером 500 мкм с целью блокировки более мелких сосудов. Затем эмболизация продолжается с использованием микросфер размером 700-900 мкм. Конечной точкой эмболизации является стаз контраста в дистальном восходящем сегменте маточной артерии с обеих сторон [50]. Описан альтернативный метод выполнения ЭМА при аденомиозе - "протокол 1-2-3", который заключается в исполь-

зовании частиц ПВА размером 150-250 мкм, затем 250-355 мкм и следом 355-500 мкм [43]. Целью протокола является достижение полного некроза зон аденомиоза.

**Эффективность ЭМА.** Первые результаты ЭМА при аденомиозе были неудовлетворительными до 2000-х годов. Затем исследования продемонстрировали обнадеживающие результаты со значительным клиническим и симптоматическим улучшением. Результаты эмболизации при аденомиозе различны и зависят от особенностей васкуляризации зоны аденомиоза, степени некроза после эмболизации, а также наличия или отсутствия миомы. Отчет о самом длительном наблюдении после ЭМА при аденомиозе показал значительное улучшение качества жизни, связанное со здоровьем, и показателей тяжести симптомов в течение первых 3 месяцев после ЭМА, которые оставались сопоставимо стабильными до 7 лет после вмешательства [20]. После 7 лет наблюдения 82% пациентам, которым проводилась ЭМА по поводу симптоматического аденомиоза, удалось избежать гистерэктомии. Роровіс с коллегами провел первый системный обзор и метаанализ 15 исследований, опубликованных с 1999 по 2010 года, в сумме проанализированы данные 511 пациенток [58]. Об улучшении состояния сообщили 387 (75,7%) пациенток при среднем сроке наблюдения 26,9 месяца. У 13 пациенток, возраст которых был более 45 лет, наступила менопауза в течение 3-6 месяцев после вмешательства. У большинства пациенток наблюдалась та или иная форма легкого постэмболизационного синдрома. Сообщений о летальных исходах или серьезных побочных явлениях, связанных с ЭМА, не выявлено. Данные Zhou и соавт. демонстрируют долгосрочное улучшение симптомов у более чем 60% пациенток и кратковременное уменьшение объемов матки в более чем 20% случаев [84]. Ducholm и Vriijn и соавт. [20,23] демонстрируют до 67% успешных результатов при долгосрочном наблюдении (40 месяцев) и до 72% удовлетворенности пациенток. Согласно систематическому обзору и метаанализу от 2017 года, проведенному Vriijn с соавт. [21] и включающему 1049 пациенток, краткосрочное улучшение достигнуто у 89,6% пациенток с аденомиозом и 94,3% пациенток с аденомиозом и миомой матки, в то время как долгосрочное улучшение - у 74,0% пациенток с изолированным аденомиозом и 84,5% пациенток с аденомиозом с миомой матки. В исследованиях, включенных в упомянутые метаанализы, наблюдается значительное совпадение данных, имеются существенные доказательства эффективности ЭМА для лечения аденомиоза в среднесрочной и долгосрочной перспективе. В метаанализах отмечается, что пациентки с аденомиозом в сочетании миомой матки имели лучшие результаты после выполнения ЭМА в сравнении с пациентками с изолированным аденомиозом. В 2021 году Ma с соавт. [45] продемонстрирована долгосрочная эффективность ЭМА в лечении аденомиоза, при этом совокупный показатель успеха спустя 52 месяца составил, в среднем, 80%.

Особое внимание при изучении эффективности ЭМА при аденомиозе уделяют динамике изменения толщины переходной зоны при МРТ. По данным трехлетнего наблюдения Nijenhuis средняя толщина переходной зоны в исходном состоянии составила 24 мм, а спустя 3 месяца после вмешательства - 15 мм, уменьшение составило 38% [50]. Причем достоверная разница в среднем уменьшении толщины переходной зоны в группах пациенток с изолированным аденомиозом или в сочетании с лейомиомой не выявлена.

В ходе экспериментальной работы оценен уровень СА-125 в сыворотке крови в качестве лабораторного маркера

степени некроза после ЭМА по поводу аденомиоза [83]. Sheth с коллегами сообщил, что чем больше увеличение матки в связи с тяжелым аденомиозом, тем выше уровень СА-125 [64]. Однако, при аналогичном увеличении матки из-за миомы, повышения уровня СА-125 не выявлено [42].

В опубликованной литературе описаны потенциальные осложнения ЭМА: повреждение эндометрия и тромбоэмболические осложнения [84]. Согласно исследованию Wang [78], частота случаев развития синдрома Ашермана после ЭМА по поводу аденомиоза составила 12,82% (25 случаев из 195). Синдром Ашермана, в основном, проявляется в виде гипоменореи, аменореи, бесплодия и невынашивания [46]. Установлено, что пациентки с низкой васкуляризацией аденомиоза чаще сталкиваются с повреждением эндометрия. Боль внизу живота является одним из наиболее часто встречающихся ожидаемых явлений после ЭМА. Болевые ощущения закономерны, служат проявлением ишемии и постэмболизационного синдрома и купируются правильно подобранной анальгетической терапией [44,77].

**Фертильность после ЭМА.** Учитывая высокую востребованность минимально инвазивных методов лечения аденомиоза среди молодых женщин необходимо рассмотреть влияние ЭМА на фертильность. Большинство опубликованных исследований оценивали влияние ЭМА на репродуктивные исходы у женщин именно с миомой матки.

McLucas с соавт. [48] установили, что ЭМА не влияет на овариальный резерв у женщин младше 40 лет, о чем свидетельствует отсутствие существенных изменений уровня антимюллерова гормона (АМГ) после вмешательства. Уровень АМГ оценен у 89 женщин в возрасте от 23 до 40 лет. Долгосрочное наблюдение показало, что только возраст женщины является существенным фактором снижения функции яичников. В другом ретроспективном исследовании в течение 21 недели наблюдали 66 женщин после ЭМА. Менструации возобновились у 85% пациенток [15]. У 90% пациенток с аменореей выявлены биохимические признаки недостаточности яичников, средний возраст указанной группы превышал 45 лет. Напротив, исследование 20 молодых женщин в возрасте от 33 до 39 лет после ЭМА не выявило различий в уровнях фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и в количестве антральных фолликулов, измеренных спустя 12 месяцев после лечения в сравнении с исходными показателями пациенток [73]. В другом проспективном когортном исследовании сравнивались уровни ФСГ, эстрадиола и количества антральных фолликулов у женщин в пременопаузе, перенесших ЭМА, и в сопоставимой по возрасту группе контроля [72]. Ни в одном значении в течение 5 лет наблюдения различий не выявлено.

Вышеприведенные данные подтверждает системный обзор и метаанализ от 2019 года [24], который продемонстрировал отсутствие влияния ЭМА на овариальный резерв, концентрации АМГ и ФСГ в сыворотке крови.

Авторы ряда статей перечислили следующие осложнения беременности после ЭМА по поводу миомы матки: сравнительно повышенная частота выкидышей, преждевременные роды, синдром задержки роста плода, неправильное предлежание, аномальная плацентация и послеродовое кровотечение [2,38]. Действительно, поскольку ЭМА сокращает размеры миоматозных узлов до 50%, не исключена более высокая частота преждевременных родов и неправильного предлежания, которые являются осложнениями беременности, связанными с миомой матки в целом [33].

Физиологическое течение беременности и родов после ЭМА у пациенток с миомой матки подробно описано как в зарубежных, так и отечественных источниках [1,49]. McLucas выполнил наблюдение женщин, которые забеременели после ЭМА [12,49]. В наблюдаемой группе зарегистрировано 20 случаев живорождения при доношенном сроке, 3 случая преждевременных родов и 3 случая выкидыша на малом сроке.

В 2020 году опубликован системный обзор и метаанализ, посвященный исходам беременности после ЭМА по поводу миомы матки [32]. Авторы пришли к выводу, что беременность после ЭМА - безопасна и сопоставима по течению с беременностью после миомэктомии. Частота акушерских осложнений, потерь беременности, преждевременных родов после ЭМА аналогичны общей популяции.

Системный обзор исходов беременности после лечения миомы матки с сохранением фертильности опубликован в 2020 году и включил в себя пациенток после ЭМА [41]. Проанализировано 19 исследований, данные о 424 беременностях. Общий коэффициент живорождения и частота выкидышей составили 60,6% (257/424) и 27,4% (116/424), соответственно. Зарегистрировано 10 (2,4%) внематочных беременностей и 3 (0,7%) случая мертворождения, в то время как оставшиеся 5% беременностей были прерваны по желанию женщины. Сообщалось о 5 случаях предлежания плаценты, 4 случаях вращая плаценты, 1 случае аномалии развития плаценты по типу placenta membranacea, 1 преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Перечисленные патологии плаценты с аналогичной частотой встречаются в общей популяции. Стоит отметить, что информация о наступлении беременности и ее течении после выполнения ЭМА по поводу изолированного аденомиоза представляет значительный интерес в связи с отсутствием опубликованных данных.

ЭМА как альтернатива гистерэктомии. Многочисленные научные материалы доказывают благоприятные клинические результаты ЭМА, однако рандомизированные контролируемые исследования все еще отсутствуют. В попытке заполнить этот пробел в знаниях в Нидерландах начато исследование "Качество жизни после эмболизации и гистерэктомии при аденомиозе" (QUESTA) [19]. Это многоцентровое неослепленное рандомизированное контролируемое исследование ведется с ноября 2015 года, его основные результаты еще не опубликованы. Акцент ведущегося исследования сделан именно на качество жизни женщин, для оценки которого используется опросник UFS - QOL, специально модифицированный американской ассоциацией акушеров-гинекологов для пациенток, страдающих миомой матки.

В заключение следует отметить, что недостаток фундаментальных знаний и исследований является основным препятствием для преодоления сложностей в лечении аденомиоза. С помощью рандомизированных контролируемых исследований и более научно обоснованных данных необходимо разработать оптимальные протоколы лечения аденомиоза в соответствии с потребностями пациентов.

Минимально инвазивные методы лечения аденомиоза представляют собой особый интерес, так как позволяют сохранить фертильность и облегчить симптоматику. Однако, среди разнообразных методик, наиболее перспективной является ЭМА.

Минимальные побочные эффекты, преимущества эффективности и отсутствие негативного влияния на фертильность делают ЭМА привлекательным вариантом лечения.

Результаты, представленные в этом обзоре, являются многообещающими, но все еще недостаточными для определения ЭМА в качестве потенциального метода лечения аденомиоза первой линии. Для определения истинной ценности данного метода лечения требуются более масштабные исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова, Ю. Э., Капранов, С. А., Кнышева, И. Г. И др.. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии. Российский медицинский журнал, 2014;(1):42-47.
2. Agdi M, Valenti D, Tulandi T. Intraabdominal adhesions after uterine artery embolization. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008 Nov;199(5):482.e1-482.e3.
3. Agostinho L, Cruz R, Osório F, Alves J, Setúbal A, Guerra A. MRI for adenomyosis: a pictorial review. Insights into Imaging. 2017 Oct 4;8(6):549-56.
4. Alabiso G, Alio L, Arena S, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, Berlanda N, et al. Adenomyosis: What the Patient Needs. J Minim Invasive Gynecol. 2016 May;23(4):476-88.
5. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2018 Feb;25(2):257-64.
6. Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih I-M. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. Seminars in Reproductive Medicine. 2020 May;38(02/03):108-18.
7. Atri M, Reinhold C, Mehio AR, Chapman WB, Bret PM. Adenomyosis: US Features with Histologic Correlation in an in Vitro Study. Radiology. 2000 Jun;215(3):783-90.
8. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Mar 20;91(4):489-95.
9. Bazot M, Cortez A, Daraï E, Rouger J, Chopier J, Antoine J-M, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. Human Reproduction. 2001 Nov;16(11):2427-33.
10. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. Fertility and Sterility. 2018 Mar;109(3):389-97.
11. Buggio L, Dridi D, Barbara G. Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes. Reproductive Sciences. 2021 Jul 6.
12. Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M, et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases. Ultrasonics Sonochemistry. 2015 Nov;27:671-6.
13. Cheung VYT. Current status of high-intensity focused ultrasound for the management of uterine adenomyosis. Ultrasonography. 2017 Apr 1;36(2):95-102.
14. Chong GO, Lee YH, Hong DG, Cho YL, Lee YS. Long-Term Efficacy of Laparoscopic or Robotic Adenomyomectomy with or without Medical Treatment for Severely Symptomatic Adenomyosis. Gynecol. Obstet. Invest. 2016;81(4):346-52.
15. Chrisman HB, Saker MB, Ryu RK, Nemcek AA Jr, Gerbie MV, Milad MP, et al. The Impact of Uterine Fibroid Embolization on Resumption of Menses and Ovarian Function. J Vasc Interv Radiol. 2000 Jun;11(6):699-703.
16. Dartmouth K. A systematic review with meta-analysis: the common sonographic characteristics of adenomyosis. Ultrasound. 2014 Mar 25;22(3):148-57.
17. Das R, Champaneria R, Daniels JP, Belli A-M. Compari-

- son of Embolic Agents Used in Uterine Artery Embolisation: A Systematic Review and Meta-Analysis *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Dec 3;37(5):1179–90.
18. de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkers NA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016 Dec;215(6):745.e1-745.e12.
19. de Bruijn AM, Lohle PN, Huirne JA, de Vries J, Twisk M, Hehenkamp WJ. Uterine Artery Embolization Versus Hysterectomy in the Treatment of Symptomatic Adenomyosis: Protocol for the Randomized QUESTA Trial. *JMIR Research Protocols.* 2018 Mar 1;7(3):e47.
20. de Bruijn AM, Smink M, Hehenkamp WJK, Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Boekkooi F, et al. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Adenomyosis: 7-Year Clinical Follow-up Using UFS-Qol Questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017 May 17;40(9):1344–50.
21. de Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, Huirne JAF, Twisk JWR, Wong C, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Adenomyosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2017 Dec;28(12):1629-1642.e1.
22. Dessouky R, Gamil SA, Nada MG, Mousa R, Libda Y. Management of uterine adenomyosis: current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy. *Insights into Imaging.* 2019 Apr 27;10(1).
23. Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:119–37.
24. El Shamy T, Amer SAK, Mohamed AA, James C, Jayaprakasan K. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Aug 26;99(1):16–23.
25. El-Nashar SA, Hopkins MR, Creedon DJ, St. Sauver JL, Weaver AL, McGree ME, et al. Prediction of Treatment Outcomes After Global Endometrial Ablation. *Obstetrics & Gynecology.* 2009 Jan;113(1):97–106.
26. Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, De Felice G, Di Felicianantonio M, Luciano A, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013 Sep;209(3):248.e1-248.e7.
27. Ferrari F, Arrigoni F, Miccoli A, Mascaretti S, Fascetti E, Mascaretti G, et al. Effectiveness of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) in the uterine adenomyosis treatment: technical approach and MRI evaluation. *La radiologia medica.* 2015 Sep 9;121(2):153–61.
28. Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. Early Results of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery of Adenomyosis: Analysis of 20 Cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Sep;15(5):571–9.
29. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Jul;18(4):428–37.
30. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertility and Sterility.* 2018 Mar;109(3):371–9.
31. Gemer O, Kruchkovich J, Huerta M, Kapustian V, Kroll D, Anteby E. Perioperative Predictors of Successful Hysteroscopic Endometrial Ablation. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2007;63(4):205–8.
32. Ghanaati H, Sanaati M, Shakiba M, Bakhshandeh H, Ghavami N, Aro S, et al. Pregnancy and its Outcomes in Patients After Uterine Fibroid Embolization: A Systematic Review and Meta-Analysis *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020 May 26;43(8):1122–33.
33. Goldberg J, Pereira L. Pregnancy outcomes following treatment for fibroids: uterine fibroid embolization versus laparoscopic myomectomy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006 Aug;18(4):402–6.
34. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertility and Sterility.* 2018 Mar;109(3):380-388.e1.
35. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertility and Sterility.* 2014 Feb;101(2):472-487.e8.
36. Gupta J, Hickey M, Lumsden M, Broder M, Tsatsi L. Uterine artery embolisation for symptomatic uterine fibroids. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd; 2005 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005073>
37. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women’s Fertility. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2016 Sep;71(9):557–68.
38. Holub Z, Mara M, Kuzel D, Jabor A, Maskova J, Eim J. Pregnancy outcomes after uterine artery occlusion: prospective multicentric study. *Fertility and Sterility.* 2008 Nov;90(5):1886–91.
39. Horng H-C, Chen C-H, Chen C-Y, Tsui K-H, Liu W-M, Wang P-H, et al. Uterine-sparing surgery for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014 Mar;53(1):3–7.
40. Keung JJ, Spies JB, Caridi TM. Uterine artery embolization: A review of current concepts. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jan;46:66–73.
41. Khaw SC, Anderson RA, Lui M. Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids. *Reprod. Biomed. Online.* 2020 Mar;40(3):429–44.
42. Kil K, Chung J-E, Pak HJ, Jeung I-C, Kim JH, Jo HH, et al. Usefulness of CA125 in the differential diagnosis of uterine adenomyosis and myoma. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015 Feb;185:131–5.
43. Kim MD, Kim YM, Kim HC, Cho JH, Kang HG, Lee C, et al. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Adenomyosis: A New Technical Development of the 1-2-3 Protocol and Predictive Factors of MR Imaging Affecting Outcomes. *J Vasc Interv Radiol.* 2011 Apr;22(4):497–502.
44. Kim M-D. Uterine Artery Embolization for Leiomyomas and Adenomyosis: A Pictorial Essay Based on Our Experience from 1300 Cases. *Korean J Radiol.* 2019;20(10):1462.
45. Ma J, Brown B, Liang E. Long-term durability of uterine artery embolisation for treatment of symptomatic adenomyosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021 Feb 14;61(2):290–6.
46. Mara M, Horak P, Kubinova K, Dundr P, Belsan T, Kuzel D. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization: Evaluation of intrauterine findings in 127 patients. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012 Mar 13;38(5):823–31.
47. Matsumoto Y. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the corresponding eutopic endometrium. *Obstetrics & Gynecology.* 1999 Jul;94(1):71–7.
48. McLucas B, Voorhees WD III, Snyder SA. Anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2017 Sep 6;27(3):186–90.
49. McLucas B. Pregnancy following uterine artery embolization: An update. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012 Oct 4;22(1):39–44.
50. Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Morpurgo M, Boekkooi PF, Reuwer PJHM, Smink M, et al. Uterine Artery Embolisation for Symptomatic Adenomyosis with Polyzone F-Coated Hydrogel

- Microspheres: Three-Year Clinical Follow-Up Using UFS-QoL Questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Apr 2;38(1):65–71.
51. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, Spaanderman M, Kramer BW, Mueller MD, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online*. 2021 Jan;42(1):185–206.
52. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod. Biomed. Online*. 2011 Jan;22(1):94–9.
53. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertility and Sterility*. 2018 Mar;109(3):406–17.
54. Patetta MA, Isaacson AJ, Stewart JK. Initial experience with HydroPearl microspheres for uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *CVIR Endovascular*. 2021 Mar 31;4(1).
55. Pepas L, Deguara C, Davis C. Update on the surgical management of adenomyosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*. 2012 Aug;24(4):259–64.
56. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Dec;46(6):730–6.
57. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol. Endocrinol.*. 2016 Jul 5;32(9):696–700.
58. Popovic M, Puchner S, Berzacz D, Lammer J, Bucek RA. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Adenomyosis: A Review. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Jul;22(7):901–9.
59. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod. Biol. Endocrinol.*. 2016 Sep 20;14(1).
60. Qu H, Li L, Wang T-L, Seckin T, Segars J, Shih I-M. Epithelial Cells in Endometriosis and Adenomyosis Upregulate STING Expression. *Reproductive Sciences*. 2020 Jan 6;27(6):1276–84.
61. Radzinsky VE, Khamoshina MB, Nosenko EN, Dukhin AO, Sojunov MA, Orazmuradov AA, et al. Treatment strategies for pelvic pain associated with adenomyosis. *Gynecological Endocrinology*. 2016 Sep 30;32(sup2):19–22.
62. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 346:671–672. 1995
63. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*. 1996 Apr;199(1):151–8.
64. Sheth SS, Ray SS. Severe adenomyosis and CA125. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Dec 20;34(1):79–81.
65. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, van Rooij WJ, Lampmann LEH, Boekkooi PF, Vervest HAM, et al. Embolization of Uterine Leiomyomas with Polyzyne F-coated Hydrogel Microspheres: Initial Experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Dec;21(12):1830–4.
66. Stampfl S, Bellemann N, Stampfl U, Sommer CM, Thierjung H, Lopez-Benitez R, et al. Arterial Distribution Characteristics of Embolized Particles and Comparison with Other Spherical Embolic Agents in the Porcine Acute Embolization Model. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 Dec;20(12):1597–607.
67. Streuli I, Dubuisson J, Santulli P, de Ziegler D, Batteux F, Chapron C. An update on the pharmacological management of adenomyosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Sep 6;15(16):2347–60.
68. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Feb;23(2):164–85.
69. Sun W, Guo X, Zhu L, Fei X, Zhang Z, Li D. Hysteroscopic Treatment of a Uterine Cystic Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Mar;25(3):374–5.
70. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, et al. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: A novel method. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Apr;13(2):150–4.
71. Taran F, Stewart E, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013 Oct 11;73(09):924–31.
72. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S, Gualano MR, Bonomo L, Scambia G. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: a prospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2010 Nov;94(6):2296–300.
73. Tropeano G, Di Stasi C, Litwicka K, Romano D, Draisci G, Mancuso S. Uterine artery embolization for fibroids does not have adverse effects on ovarian reserve in regularly cycling women younger than 40 years. *Fertility and Sterility*. 2004 Apr;81(4):1055–61.
74. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Aug 10;46(3):284–98.
75. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertility and Sterility*. 2018 Mar;109(3):398–405.
76. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014 Mar 12;29(5):964–77.
77. Wang S, Meng X, Dong Y. The evaluation of uterine artery embolization as a nonsurgical treatment option for adenomyosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015 Dec 31;133(2):202–5.
78. Wang Y, Lyu W, Xu W, Yu Y. Asherman syndrome in adenomyosis treated with uterine artery embolization: incidence predictive factors. *La radiologia medica*. 2020 Feb 4;125:437–43.
79. Wang Y, Nicholes K, Shih I-M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2020 Jan 24;15(1):71–95.
80. Worthington-Kirsch R, Spies JB, Myers ER, Mulgund J, Mauro M, Pron G, et al. The Fibroid Registry for Outcomes Data (FIBROID) for Uterine Embolization. *Obstetrics & Gynecology*. 2005 Jul;106(1):52–9.
81. Wortman M, Daggett A, Deckman A. Ultrasound-Guided Reoperative Hysteroscopy for Managing Global Endometrial Ablation Failures. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014 Mar;21(2):238–44.
82. Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Feb;25(2):265–76.
83. Zheng R, Zeng D, Wan T-T, Guo W-B, Guo Y, Liu M-J. Predisposing factors for predicting the therapeutic response of adenomyosis after uterine artery embolization: serum CA125



levels and accompanying endometriosis. *Diagn. Interv. Imaging.* 2018 Nov 6;24(6):364–71.

84. Zhou J, He L, Liu P, Duan H, Zhang H, Li W, et al. Outcomes in Adenomyosis Treated with Uterine Artery Embolization Are Associated with Lesion Vascularity: A Long-Term Follow-Up Study of 252 Cases. *PLOS ONE.* 2016 Nov 2;11(11):e0165610.

## SUMMARY

### ROLE OF UTERINE ARTERY EMBOLIZATION IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF ADENOMYOSIS (REVIEW)

<sup>1</sup>Bakhtiyarov K., <sup>2</sup>Bobrov B., <sup>3</sup>Lubnin D., <sup>4</sup>Volkova P.

<sup>1</sup>I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); <sup>2</sup>“Evroonco” clinic, Moscow, Russia

The aim of this work is to review current trends in the minimally invasive treatment of adenomyosis, in particular uterine artery embolization (UAE). Adenomyosis is an unsolved problem in modern gynecology, its clinical manifestations and associated infertility lead to a decrease in the quality of life of women. Advances in imaging are making it possible to diagnose adenomyosis in young women. Today, conservative methods of treating adenomyosis and maintaining fertility are an urgent problem. Uterine artery embolization is a common treatment for uterine fibroids and is gaining popularity as a treatment for adenomyosis. The data reviewed report minimal side effects of UAE and indicate the effectiveness of this method for the treatment of adenomyosis in the short and long term. Despite the promising results, the issue of using UAE for the treatment of adenomyosis requires more detailed study.

**Keywords:** uterine artery embolization, adenomyosis, minimally invasive treatment.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМИОЗА (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Бахтияров К.Р., <sup>2</sup>Бобров Б.Ю., <sup>3</sup>Лубнин Д.М.,  
<sup>4</sup>Волкова П.А.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); <sup>2</sup>Клиника «Евроонко», Москва, Россия

Проанализирована современная и ретроспективная научная литература по вопросу современных тенденций минимально инвазивного лечения аденомиоза, в частности эмболизации маточных артерий. Аденомиоз является нерешенной проблемой современной гинекологии. Клинические проявления аденомиоза и ассоциированное

с ним бесплодие приводят к снижению качества жизни женщин. Благодаря достижениям в области визуализации аденомиоз все чаще определяется у молодых женщин репродуктивного возраста. На сегодняшний день консервативные методы лечения аденомиоза, сохраняющие фертильность и исключающие серьезное органоуносящее хирургическое вмешательство являются актуальной проблемой. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) является признанным методом лечения миомы матки и аденомиоза. В рассмотренных исследованиях имеются данные о минимальных побочных эффектах при проведении ЭМА, а также существенные доказательства эффективности и безопасности данного метода для лечения аденомиоза в среднесрочной и долгосрочной перспективе. Вопрос использования ЭМА для лечения аденомиоза требует детального изучения.

## რეზიუმე

საშვილოსნოს არტერიების ემბოლიზაციის როლი ადენომიოზის ორგანოშემანარჩუნებელ მკურნალობაში (მიმოსილვა)

<sup>1</sup>კ.ბახტიაროვი, <sup>2</sup>ბ.ბობროვი, <sup>3</sup>დ.ლუბნინი, <sup>4</sup>პ.ვოლკოვა

<sup>1</sup>მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი); <sup>2</sup>კლინიკა “ევროონკო”, მოსკოვი, რუსეთი

გაანალიზებულია თანამედროვე და რეტროსპექტიული სამეცნიერო ლიტერატურა ადენომიოზის მინიმალურად ინვაზიური მკურნალობის თანამედროვე ტენდენციების, კერძოდ, საშვილოსნოს არტერიების ემბოლიზაციის შესახებ. ადენომიოზი თანამედროვე გინეკოლოგიის გადაუწყვეტელ პრობლემას წარმოადგენს. ადენომიოზის კლინიკური გამოვლინებანი და მასთან ასოცირებული უნაყოფობა განაპირობებს ქალების სიცოცხლის ხარისხის დაქვეითებას. ვიზუალიზაციის სფეროში არსებული მიღწევების მეოხებით ადენომიოზი სულ უფრო ხშირად დიაგნოსტირდება რეტროსპექტიული ასაკის ქალებში. დღეისათვის ადენომიოზის მკურნალობის კონსერვატიული მეთოდები, ფერტილობის შენარჩუნებით და სერიოზული ქირურგიული ჩარევის გამორიცხვით ორგანოს ამოღებით, აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. საშვილოსნოს არტერიების ემბოლიზაცია (საე) საშვილოსნოს მიომის და ადენომომის მკურნალობის აღიარებული მეთოდია. განხილულ კვლევებში არის მონაცემები მინიმალური გვერდითი ეფექტების შესახებ საე-ის ჩატარებისას, ასევე, არის მნიშვნელოვანი მტკიცებულებები ამ მეთოდის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ ადენომიოზის მკურნალობისათვის საშუალო- და გრძელვადიან პერსპექტივაში. ადენომიოზის მკურნალობაში საე-ის გამოყენების საკითხი დეტალურ კვლევას საჭიროებს.

## MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 – OWN EXPERIENCE

Markin L., Fartushok T., Mrochko Yu., Pidhirnyj Y.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine*

Coronavirus disease (COVID-19) has become a global pandemic since it was first reported in December 2019. According to experts, as of August 20, 2021, 210 million people in the world are infected and more than 4.41 million deaths [1,2]. While pregnant women are not more susceptible to infection than the general population [3], they may be at greater risk of developing severe symptoms due to altered immune systems during pregnancy [4,5]. Moreover, it creates difficulties in managing pregnancy due to a number of physiological changes in pregnancy [6] and the risk of iatrogenic preterm birth [7,8]. Skin to skin and breastfeeding are widely recognized as very useful in the postpartum period, but in some cases mothers and infants were separated after birth to prevent possible transmission of the virus to the child, without sufficient evidence to support this [9,10]. Pregnant women, as a group of patients, benefit greatly from clinical trials and trials [11,12]. Due to the lack of active involvement of this group, including in vaccination trials, obstetricians and organizations should rely on case reports, observations and studies to make clinical decisions [13]. During the difficult time of the pandemic, we faced a global problem, the lack of information on care for pregnant women with coronavirus disease. At the moment, we already have some baggage of our results on the treatment of this problem, which we would like to share.

The aim The article is devoted to the coverage of the results of management of management of pregnant women and newborns with COVID-19, as well as to analyze them on the basis of available literature until December 2020.

**Material and methods.** Under observation were 208 women who for 5 months of 2021 sought medical help in the municipal non-profit enterprise “Maternity Clinical Hospital №1 in Lviv”, where a department of extragenital pathology was specially equipped for them.

Diagnosed with COVID-19 on the basis of clinical examination, epidemiological history and laboratory tests. The epidemiological history included the presence of foreign trips up to 14 days before the onset of symptoms, as well as the presence of contacts during the last 14 days with persons suspected of SARS-CoV-2 infection or with persons with laboratory-confirmed COVID-19. After a detailed assessment of complaints, medical history, epidemiological history began physical examination. Physical examination included assessment of the mucous membranes of the upper respiratory tract, auscultation of the lungs, thermometry, measurement of heart rate, blood pressure and heart rate, pulse oximetry with measurement of SpO<sub>2</sub>, lung ultrasound and chest radiography. Laboratory diagnosis included a general blood test, biochemical blood test, study of the level of C-reactive protein, coagulogram. Etiological diagnosis involved the detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR, detection of SARS-CoV-2 virus antigen, as well as the determination of specific antibodies of class Ig M and Ig G. The main type of biomaterial for laboratory testing were swabs from the nasopharynx and / or oropharynx. The level of procalcitonin, C-reactive protein, and ferritin was evaluated to assess the severity of the infection and early detection of complications. Disorders of the hemostasis

system were determined by the level of D-dimer. Detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR, SARS-CoV-2 virus antigen, quantification of specific antibodies of class Ig M, Ig G, level of C-reactive protein, procalcitonin, ferritin, D-dimer was performed in the state institution “Lviv Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine ” Ultrasonographic examination of the lungs and internal genitals was performed using the Aloka SSD-2000.

The work envisages measures to ensure human health, human dignity and moral and ethical standards in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and relevant laws of Ukraine (conclusion of the Commission on Bioethics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University).

Statistical processing of the obtained data was performed using standard methods of descriptive and categorical statistics and the package of certified programs Statistica for Windows 13.0 (Statsoft Inc., USA)

**Results and discussion.** Under observation were 208 women who for 5 months of 2021 sought medical help in the municipal non-profit enterprise “Maternity Clinical Hospital №1 Lviv”, where they were specially equipped department of estrogenital pathology. In the department of extragenital pathology 50 beds were deployed, an oxygen point was made to each of them, 20 oxygen concentrators were purchased, the wards were divided and separated from each other depending on the severity of the patient’s disease. We have specialists in various fields of medicine: anesthesiologists, obstetricians and gynecologists, therapists, infectious diseases specialists, pulmonologists, cardiologists, neonatologists, psychologists. The work of a psychologist is very important for this group of patients, due to the psychological support of their internal state.

During January, there were 16 women in the Department of Extragenital Pathology, but COVID-19 was confirmed in only 13 cases, during February, 19 women were under observation, of which COVID-19 was confirmed in only 15 cases, 71 women were monitored in March, but COVID-19 was confirmed in only 57 cases, 77 women were monitored in April, but COVID-19 was confirmed in only 72 cases, 25 women were monitored in May, but COVID-19 was confirmed in 22 women. The dynamics of morbidity by months, taking into account the number of incoming and laboratory-confirmed cases of COVID-19 is presented in Fig. 1.

Analyzing the age structure, it should be noted that women from 19 to 43 years of age were observed. The largest number of women was at the age of 25 - 21 (10.1%) women, slightly less women were at the age of 27 - 20 (9.6%), the same number of women was aged 29 - 18 (8.65%) women and 31 - 18 (8.6%) women, aged 34 - 14 (6.7%) women, aged 28 - 12 (5.8%) women, the same number of women aged 30 years - 10 (4.8%) women, 32 years - 10 (4.8%) women, 20 years - 10 (4.8%) women, 23 years - 10 (4.8%) women, at the age of 35 - 8 (3.8%) women, the same number at the age of 36 - 7 (3.4%) women and 26 years - 7 (3.4%) ) and age 37 years -5 (2.4%) women, 39 years - 5 (2.4%) women, 21 years - 5 (2.4%) women, 24 years - 5 (2.4%) women, the same number at the age of 38 years - 4 (1.9%) women and at

the age of 22 years - 4 (1.9%), at the age of 19 years - 3 (1, 5%) women, 41 years - 3 (1.5%) women, aged 43 years - 2 (1.0%) women, the smallest number of women aged 40 years - 1 (0.5%) women and aged 42 years old - 1 (0.5%) woman.

The results of pregnancy and antenatal effects may be determined by the place of residence of women. Of the pregnant women surveyed, only 80 (38.5%) were residents of Lviv, 126 (61%) lived in district centers and rural areas with the need to travel to the central district hospital, 1 woman (0.5%) was a resident of Ternopil region. Kremenets.

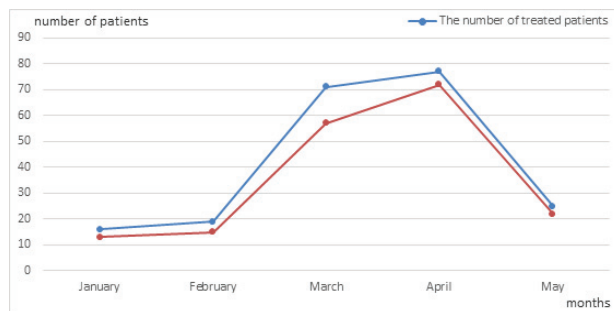


Fig. 1. Dynamics of morbidity by months

Studying the social status, it should be noted that 112 women (53.8%) were working, 1 (0.5%) was at the labor exchange and 95 (45.7%) were housewives. Among working 99 (47.6%) women indicated the presence of higher education, 4 (1.9%) women were students, 10 (4.8%) women indicated the presence of secondary education. Leading positions were held by 37 (17.8%) women, 15 women (7.2%) were teachers and 4 (1.9%) women were doctors, 5 (2.4%) were nurses.

The average number of bed-days was  $10.22 \pm 0.4$ .

Examining the epidemiological history, it was found that in 96 (46.2%) cases there were contacts with sick people with laboratory-confirmed diagnoses. In particular, 45 (46.9%) women, 18 (18.8%) women in contact with a sick mother were instructed to have contact with a sick man, 6 (6.3%) women indicated contact with a sick son, 5 (5.2%) women - with a sick sister, 5 (5.2%) women - with a sick neighbor, 5 (5.2%) women - with patients who cough, 5 (5.2%) - indicate confirmed cases at school, 5 (5.25) women indicated contact with the patient, 2 (2.1%) women indicated contact with the sick grandmother.

123 (59.1%) women were referred to the family doctor, 85 (40.9%) cases were self-referred, of which 18 (8.7%) women with the referral of a family doctor and 15 (17.6%) women without referrals.

Assessing the somatic history, it should be noted that the most common chronic tonsillitis in the stage of unstable remission - in 21 (10.1%) women, chronic pyelonephritis - in 16 (7.7%) women, varicose veins of the lower extremities - in 12 (5, 7%) women, autoimmune thyroiditis - in 11 (5.5%) women, multinodular goiter - in 9 (4.3%), obesity II. - in 8 (4.0%) women, obesity of the first degree. - in 6 (4.0%) women, postoperative hypothyroidism - in 3 (1.5%) women, much less common osteochondrosis of the lumbar spine - in 2 (1.0%) women, chronic viral hepatitis C - in 2 (1.0%) women, chronic gastritis in the stage remission - in 2 (1.0%) women, myopia of both eyes of weak degree - in 2 (1.0%) women, gallstone disease - in 2 (1.0%) women, chronic sinusitis in the acute stage - in 2 (1.0%) women, bronchial asthma - in 2 (1.0%) women, in one case the persistent phase, in the second case - the intermittent phase of remission, hypertension - in 2 (1.0%) women, hydronephrosis I

st. - in 2 (1.0%) women, isolated cases of gastroduodenitis in remission - in 1 (0.5%) women, urolithiasis - in 1 (0.5%) women, type I diabetes mellitus - in 1 (0.5%) women, chronic cystitis - in 1 (0.5%) women, mitral valve prolapse - in 1 (0.5%) women, obesity III - in 1 (0.5%) women, hereditary thrombophilia - in 1 (0.5%) women, biliary dyskinesia - in 1 (0.5%) women, psoriasis - in 1 (0.5%) women.

Analyzing the obstetric and gynecological history, the most common complications were miscarriages in the anamnesis - in 10 (4.8%) women, so indications for the presence of 2 miscarriages were in 3 (1.4%) women and 1 (0.5%) women with a history of 1 miscarriage, the presence of a scar on the uterus after a previous cesarean section noted - 9 (4.3%) women infertility was noted - 8 (3.8%) women, in vitro fertilization - in 8 (3.8%) women, frozen pregnancy occurred - in 6 (2.9%) women, cervical erosion was much less common - in 5 (2), 4% women, multiple uterine leiomyoma - in 3 (1.5%) women, uterine polyp removed hysteroscopically - in 2 (1.0%) women, isolated cases of fibroadenoma of the breast that was removed - in 1 (0, 5%) women, polycystic ovaries - in 1 (0.5%) women, left cystectomy - in 1 (0.5%) women, antiphospholipid syndrome - in 1 (0.5%) women, right adnexectomy - in 1 (0.5%) women, right cystectomy - in 1 (0.5%) women, salpingo-oophoritis - in 1 (0.5%) women, premature birth - in 1 (0.5%) women, ectopic pregnancy - in 1 (0.5%) women, cyst of the left ovary - in 1 (0.5%) women.

The main complaints of patients were: general weakness in 122 (58.8%) cases, debilitating dry cough in 89 (42.7%) cases, nasal congestion in 73 (35.15) cases, fever 38°C was noted by 68 (32.8%) women, throat discomfort in the form of itching, pain, bruising was noted by 46 (22.1%) patients, shortness of breath in 40 (19.1%) patients, an increase in body temperature above 38 °C was noted in 38 (18.3%), a slight cough was noted in 35 (16.8%) patients, the absence of smell was indicated by 12 (15.3%) patients, body aches were noted by 30 (14.5%) patients, absence, dullness and altered taste were noted by 16 (7.6%) women, indications for headache were noted in 14 (6.9%) women, 8 (3.8%) women noted nausea, 8 (3.8%) women noted chest discomfort during inhalation, 8 (3.8%) women - sweating, 8 (3.8%) women noted cutting pain in the lower back abdomen, 6 (3.1%) women - low back pain, 5 (2.3%) women - tingling under the shoulder blades when inhaling, 5 (2.3%) women - chills, 5 (2.3%) women - constipation, 3 (1.5%) women лування vomiting, 3 (1.5%) women - hoarseness, 3 (1.5%) women жа fever, 3 (1.5%) women - noted that it is difficult breathe through the nose, 2 (0.8%) - noted poor appetite, 2 (0.8%) - dry mouth, 2 (0.8%) - drowsiness, 2 (0.8%) - bitterness in the mouth, 2 (0, 8%) - feeling short of breath at rest. These results are presented in Table 1.

Potentially severe acute respiratory infection caused by the SARS-CoV2 coronavirus is a dangerous disease that can occur in the form of both acute and mild respiratory viral infections, the specific complications of which may include viral pneumonia, which leads to acute respiratory distress syndrome or respiratory failure with risk of death.

In order to assess the severity of the course, septic complications and generalization of infection, the level of procalcitonin, C-reactive protein, ferritin was determined. In accordance with the recommendations of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH), patients diagnosed with COVID-19 infection are recommended to determine the level of D-dimers to assess disorders of the hemostasis system (Table 2)

Table 1. Symptoms of COVID-19

The main symptoms of the disease	Number (n)	%
General weakness	122	58,8
Exhausting dry cough	89	42,7
Nasal congestion	73	35,1
Increase in body temperature to 38 °C	68	32,8
Discomfort in the throat	46	22,1
Dyspnea	40	19,1
Increase in body temperature above 38°C	38	18,3
Coughing	35	16,8
Lack of sense of smell	32	15,3
Body ache	30	14,5
Altered taste	16	7,6
Headache	14	6,9
Nausea	8	3,8
Discomfort behind the sternum during inhalation	8	3,8
Sweating	8	3,8
Cutting pains in the lower abdomen	8	3,8
Low back pain	6	3,1
Nasal congestion	6	3,1
Tingling under the shoulder blades when inhaling	5	2,3
Chills	5	2,3
Fasten	5	2,3
Vomiting	3	1,5
Hoarseness of voice	3	1,5
Feeling of heat	3	1,5
It is difficult to breathe through the nose	3	1,5
Poor appetite	2	0,8
Dry mouth	2	0,8
Drowsiness	2	0,8
Bitterness in the mouth	2	0,8
Feeling short of breath at rest	2	0,8
Thirst	2	0,8
Liquid stool	2	0,8
Dizziness	2	0,8

Table 2. Determination of the severity of COVID-19

Indexes	Medium-severe course	Severe course
Temperature level	Fever up to 38°C	Fever above 38°C
Respiration rate	> 22/min	> 30/min
Dyspnea	During exercise	At rest
SpO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub> <95	SpO <sub>2</sub> ≤93
CRP blood serum	>10 mg/l	> 30 mg/l
D-dimer level	<1000 ng/ml	>1000 ng/ml
Procalcitonin level	0,25 – 0,5 ng/ml	>0,5 ng/ml
Pneumonia	Confirmed by computed tomography of the lungs	Progression of changes in the lungs typical of pneumonia with COVID-19 (infiltrates in the lungs > 50% of the pulmonary field for 24-48 hours)

The concentration of D-dimers is significantly increased in patients with severe COVID-19 infection, and the level of this marker is directly correlated with mortality. D-dimer levels greater than 1000 ng/ml ( $> 1 \mu\text{g/ml}$ ) can identify patients with severe COVID-19. The level of C-reactive protein  $> 30 \text{ mg/ml}$  indicates a severe course of COVID-19. High levels of PSA correlate with the severity of respiratory failure. In patients with mild to moderate disease, procalcitonin levels  $< 0.25 \text{ ng/ml}$  (mostly  $> 0.1 \text{ ng/ml}$ ) are observed. The growth of procalcitonin  $> 0.25 \text{ ng/ml}$  is one of the criteria for initiating antibiotic therapy in lower respiratory tract infections. The level of procalcitonin  $> 0.5 \text{ ng/ml}$  indicates a severe course and accession of a bacterial infection.

The results of the study of D-dimer levels showed that the average values of this indicator in women with a moderate severity of COVID-19 was  $1361.50 \pm 0.05 \text{ ng/ml}$ , while in women

with severe COVID-19 this figure was  $2821, 40 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$ . The level of C-reactive protein in the average severity of COVID-19 was  $12.03 \pm 0.21 \text{ mg/ml}$ , in severe COVID-19 the level of C-reactive protein was  $08 \pm 0.06$ . Examining the level of procalcitonin, it was found that in the moderate severity of COVID-19 its level was  $0.45 \pm 0.12 \text{ ng/ml}$ , while in severe its level was  $0.52 \pm 0.20 \text{ ng/ml}$ . The presented results of the study indicate the presence of interdependence ( $p < 0.05$ ) of these indicators on the severity of the disease.

According to Pearson's correlation analysis, C-reactive protein directly correlated with the severity of the disease ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.05$ ), D-dimer of blood inversely correlated with the severity of the disease ( $r = -0.36$ ,  $p < 0.001$ ), procalcitonin was inversely correlated with the severity of the disease ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ).

The course of COVID-19 in pregnant women is presented in Table 3.

Table 3. Characteristics of COVID-19 in pregnant women

Features of COVID-19 in pregnant women	Number (n)	%
The course of moderate severity	158	88,2
Severe course	27	15,1
Bilateral pneumonia	99	55,3
Left lower lobe pneumonia	1	0,6
Right lower lobe pneumonia	14	7,8
Respiratory failure 0-I degree	61	30,5
Respiratory failure I-II degree	24	13,4
Inhalation of oxygen through the nasal cannula	15	8,4
Inhalation of oxygen through an oxygen mask	14	7,8
ARVD (acute respiratory viral diseases)	60	33,5
Acute bronchitis	23	12,8
Acute pharyngitis	4	2,2
Acute sinusitis	2	1,1
Acute laryngotracheitis	2	1,1
Exudative pericarditis	1	0,6
Inhalation of oxygen through the humidifier "Vobrova"	1	0,6
Non-invasive artificial lung ventilation	1	0,6
Bilateral subtotal pneumonia	1	0,6
Right hydrothorax	1	0,6

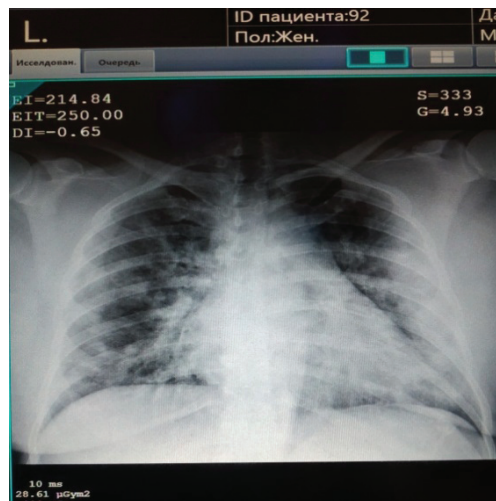


Fig. 2. Review radiography of the lungs of patient I., 27 years old with COVID-19 bilateral polysegmental pneumonia

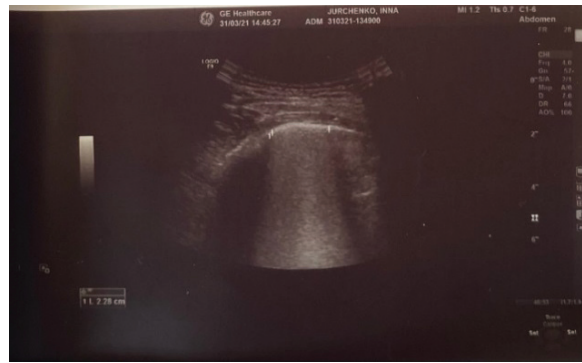


Fig.3. Lung ultrasound of patient H., 27 years old with COVID-19 bilateral pneumonia

Table 4. Complications of pregnancy of women with COVID-19

Complications of pregnancy	Number (n)	%
Mild anemia	82	45,8
Mild preeclampsia	32	17,9
Moderate anemia	25	14,0
Placental dysfunction	24	13,4
Fetal distress	19	10,6
Threat of premature birth	14	7,8
Polygyny	13	7,3
Gestational edema	12	6,7
Premature rupture of membranes	8	4,5
Twins	5	2,8
Asymptomatic bacteriuria	4	2,3
Gestational pyelonephritis	4	
Threat of abortion	3	1,7
Drought	3	1,7
Big fruit	3	1,7
Hydronephrosis of the I degree of the right kidney	2	1,1
Fetal developmental delay syndrome of the I degree.	2	1,1
Cholestasis	2	1,1
AB0-isosensitization	2	1,1
Congenital malformations of the urinary system: hypoplasia and pelvic dystocia of the left kidney	1	0,6
Severe anemia	1	0,6
Premature detachment of the normally located placenta	1	0,6
Gestational diabetes mellitus	1	0,6
Severe preeclampsia	1	0,6
Acute symphysis with severe pain	1	0,6
Gestational hypertension	1	0,6
Twin with anembryonia of the first fertilized egg	1	0,6
Placenta previa	1	0,6
The only artery of the umbilical cord	1	0,6

Pneumonia joins in 3-5 days. The women we examined received an average of  $5.6 \pm 3.9$  days of illness. To detect COVID-19 pneumonia, their complications, differential diagnosis with other lung diseases, as well as to determine the severity and dynamics of changes, evaluate the effectiveness of therapy, we

used review radiography of the lungs (RG) and ultrasound of the lungs and pleural cavities (ultrasound).

Standard RG has a low sensitivity in detecting initial lung changes in the first days of the disease and therefore cannot be used for early diagnosis. The informativeness of RG increases

with increasing duration of pneumonia. The method allows you to confidently detect severe forms of pneumonia and pulmonary edema of various natures. With the help of a portable X-ray machine, the examination can be performed on bedridden patients. In severe cases of pneumonia with COVID-19, the images show unilateral or bilateral pulmonary infiltrates. In Figure 2, a review radiograph of the lungs with bilateral pneumonia in COVID-19

Figure 2 bilaterally determines the decrease in transparency in the middle and lower pulmonary fields, more on the left, due to infiltrative changes. Heart spread. This radiological picture is characteristic of bilateral polysegmental pneumonia.

Computed tomography (CT) is not performed on pregnant women, as it is an X-ray method of examination, with the exception of life-threatening cases. Multislice computed tomography (MSCT) is one of the newest types of computed tomography, but it is especially contraindicated multislice computed tomography (MSCT) in the first trimester of pregnancy. For diagnosis in pregnant women resort to other methods: ultrasound and magnetic resonance imaging. Due to the technical complexity of conducting RG in patients who are on mechanical ventilation, it is recommended to use ultrasound with the help of portable devices to monitor the condition of the lungs. This study is highly sensitive in detecting interstitial changes and consolidations in lung tissue at their subpleural location. Figure 3 shows the changes in lung tissue in bilateral pneumonia of a patient with COVID-19.

In Figure 3 shows the changes in the right and left lungs. Right: no pathological amount of fluid was detected in the pleural cavity. Pleural line: the contour is uneven. The leaves of the pleura are not thickened, mobile. In the 8-9th segments signs of interstitial changes are visualized: some B-lines of drain character, with the maximum length to 23 mm. Subpleural areas of alveolar consolidation were not detected. Left: no pathological amount of fluid was found in the pleural cavity. Pleural line: the contour is uneven. The leaves of the pleura are not thickened, usually mobile. In the 9th segment signs of interstitial changes are visualized: some B-lines, drain character, with the maximum length to 9 mm. Subpleural areas of consolidation at the time of examination were not detected. Ultrasound signs: interstitial changes in both lungs.

Complications of pregnancy are presented in Table 4.

Thromboprophylaxis was performed for hospitalized women who had symptomatic COVID-19. For patients not in the intensive care unit, a prophylactic dose of enoxaparin 4000 anti-Xa MO (40 mg; 0.4 ml) once daily is recommended, with a creatinine clearance > 30 ml / min. At creatinine clearance from 15 to 30 ml / min, the dose of low molecular weight heparins should be halved - 2000 anti-Xa (20 mg; 0.2 ml) once a day.

If prenatal prophylaxis was performed in connection with COVID-19, we continue prophylaxis for 14 days. After 14 days, the need for anticoagulant therapy should be re-evaluated according to the risk-benefit ratio (severity of COVID-19 infection and other risk factors).

To decide on the start of antibacterial therapy, we take into account a set of results of laboratory and instrumental research methods: the level of procalcitonin, general blood test, culture from the oropharynx to the flora.

In moderate disease, we used: cephalosporins II-III generation (cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefixime, cefoperazone, cefpodoxime) and macrolides (azithromycin or clarithromycin).

In severe disease, we used: third-generation cephalosporins (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefixime, cefoperazone, cefpodoxime) and macrolides (azithromycin or clarithromycin).

If necessary, consider protected cephalosporins (cefoperazone / sulbactam, ceftriaxone / sulbactam, ceftriaxone / tazobactam, cefotaxime / sulbactam).

Carbapenems (Meropenem) were used empirically only in intensive care units (with rare exceptions - with justification) in patients with severe disease.

We did not use corticosteroids to treat COVID-19 in women who did not need oxygen support.

The dose of dexamethasone 6 mg once / day is equivalent (in terms of glucocorticoid effect) to 32 mg of methylprednisolone (8 mg every 6 hours or 16 mg every 12 hours) or 150 mg of hydrocortisone (50 mg every 8 hours). In case of progression of respiratory failure and laboratory signs of inflammation, higher doses of systemic corticosteroids may be considered.

With an increase in body temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  antipyretics (paracetamol), we prescribed no more than 1 g per dose and no more than 3 g per day. Ibuprofen was also used, but the daily dose ( $\geq 2400$  mg) should not be exceeded.

Oxygen therapy was indicated in patients with blood oxygen saturation <93-94%, which was provided by insufflation of humidified O<sub>2</sub> using nasal cannulas, face masks and face masks with a reservoir bag. In severe cases, when we failed to reach the target levels of oxygen saturation in the blood, we used non-invasive ventilation.

During 5 months of 2021, 74 women gave birth, of which only 35 women (47.3%) gave birth by caesarean section.

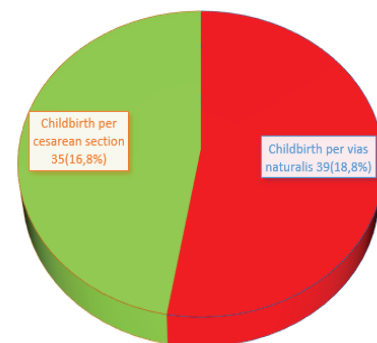


Fig 4. The number of childbirths per vias naturalis and per cesarean section

Indications for caesarean section were:

1. Fetal distress - 19 women (54.2%);
2. Scar on the uterus after a previous cesarean section - 7 women (20.0%);
3. Buttock presentation of the fetus - 4 women (11.4%) and including 1 woman (2.9%) biannual, bichorionic twin with buttock presentation of the fetus of the 1st fetus;
4. Obstructive labor - in 2 women (5.7%): 1 woman (2.9%) extensor head and 1 woman (2.9%) with scarring on the uterus after cesarean section and twins;
5. Severe preeclampsia - 1 woman (2.9%);
6. Extragenital pathology - exudative pericarditis on the recommendation of a cardiologist to give birth with the exception of a long period - 1 woman (2.9%);
7. Premature detachment of the normally located placenta - in 1 woman (2.9%).

The most common indication for caesarean section was fetal distress. In Fig. 5 presents a cardiotocography of the fetus, which recorded the distress of the fetus during pregnancy, which was an indication for delivery by cesarean section.

In 14 (18.9%) cases, delivery was premature by cesarean section. The structure of preterm birth is presented in Table 5.

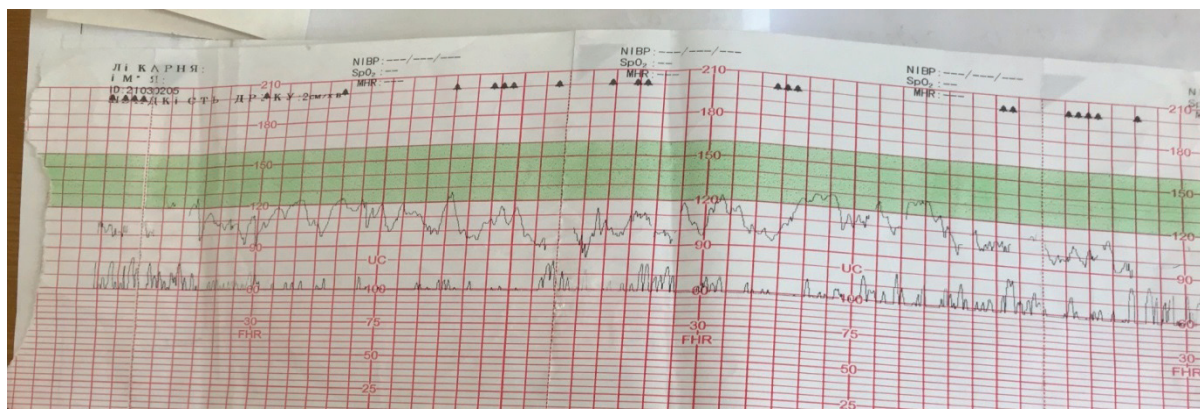


Fig. 5. Cardiotocogram of patient M., 25 years old, on which fetal distress was recorded during pregnancy

Table 5. The structure of premature birth

Term of pregnancy	Number of births (n)	%
36 weeks	5	6,7
35 weeks	3	4,0
34 weeks	3	4,0
33 weeks	1	1,4
32 weeks i	1	1,4
31 weeks	1	1,4

Following the outbreak of COVID-19 in December 2019, there were uncertainties about its effects on pregnancy and newborns. The initial idea was that pregnant women may be more susceptible to severe COVID-19 compared to the general population, as seen with MERS, SARS-COV-1, or ZIKA virus. In contrast, almost all studies have shown that the risk of severe disease does not increase in pregnant women with SARSCOV-2 compared with the general population [14].

Looking at the initial results from the maternal side in our observation, 29 (16.2%) women were hospitalized in the intensive care unit (ITAR) and 1 (0.6%) woman required non-invasive artificial lung ventilation (ALV). There was no maternal mortality in our observation.

In total, 7 (0.6%) deaths were reported worldwide during the pandemic, 2 from the United States and 5 from the United Kingdom. The overall mortality rate among patients in the intensive care unit was 7/82 (8, 5%). The overall mortality rate among patients in the intensive care unit was 7/82 (8, 5%). Allotey and others. [15] included 77 studies in its systematic review of maternal and perinatal outcomes and found a severe condition in 13% of women, 4% of women were hospitalized, 3% of women required non-invasive ventilation, and the mortality rate was 0.1%.

111 (62.0%) women in our study series had comorbidities in which diabetes is the most common risk factor (48% in European studies). The severity of the disease has been found to be associated with high BMI, vitamin D deficiency, multiple pregnancies, and comorbidities. Lokken et al. [16] found comorbidities in 13% (6/46) of obstetric patients with severe disease. The UK Obstetric Surveillance System reported that 70% of pregnant women admitted to hospital with COVID-19 were overweight or obese and a quarter of them had comorbidities [17].

According to a study by N. Breslin, as well as the UK obstetric surveillance system, the total maternal mortality from COVID-19 is <1% [18] Maternal mortality in the intensive care

unit of pregnant women was 12.2% (5/41) according to the UK obstetric surveillance system, 15% (2/13) according to Blitz et al. [1] and 12.9% (11/85) according to Kim, et al. [19].

Considering the secondary effects on the method of delivery in women with COVID-19 during pregnancy, we found that most women had a vaginal birth 39 (52.7%) than a cesarean section 35 (47.3%).

In a further analysis of cesarean sections, there were no indications for COVID-19 prior to caesarean section. The most common indications for surgery were fetal distress - 19 women (54.2%), scar on the uterus after a previous cesarean section - 7 women (20.0%), sciatica - 4 women (11.4%), obstructive labor - in 2 women (5.7%), severe preeclampsia - 1 woman (2.9%), extragenital pathology - exudative pericarditis on the recommendation of a cardiologist to give birth with the exception of a long period - 1 woman (2.9%), premature detachment normally located placenta - in 1 woman (2.9%). Analyzing the literature, it was found that the overall caesarean section is the highest in China, ie 92% [11-17]. The incidence of cesarean section was in the range of 70-100% in various other countries. The most common indications for cesarean section were a scar on the uterus after a previous cesarean section, fetal distress, meconium amniotic fluid, comorbidities, and COVID-19 in the mother [20].

There were also concerns about vertical transmission during vaginal delivery to the baby in the early stages of a pandemic. But further studies have shown that vaginal discharge and amniotic fluid were negative for COVID-19, denying the vertical risk of transmission [13,14,15,16,17].

In our observation, the number of premature births was 14 (18.9%) cases. Any response to stress in the body can cause preterm birth, but there is no direct association of COVID-19 with preterm birth. There is no evidence of miscarriage or any abnormality in the fetus in infected women.

The risk of vertical transmission with COVID-19 is very low. Only 1.2% of infants in our literature review had positive CO-



VID-19 smears > 12 hours after birth. None of the infants had COVID-19. The last systematic review of Walker et al. [21] assessed possible ways of mother-to-child transmission of the virus. Only 4.2% (28/666) of infants born to COVID-19 mothers had positive results and all were asymptomatic. None of them corresponded to the case of congenital COVID-19 infection described by Shah et al. [22]. Therefore, vertical transmission was not established. The risk of transmission was not associated with the method of delivery, was not higher during breastfeeding and skin-to-skin contact. There is currently no policy on regular testing of all newborns if they are born with asymptomatic or even mild symptoms in the mother. In some countries, routine screening is not available for all working women. Swabs from the nasopharynx and throat are taken immediately or within 12 hours after birth.

Most studies have reported weaning from 14 days to prevent horizontal transmission [21,22,25]. Walker et al. [23] Breslin et al. [24] and Nayak et al. [25] have shown that breastfeeding and direct maternal contact do not affect transmission to the child, provided there is a face mask and proper hand hygiene [16,17]. The RNA concentration of SARS-CoV-2 virus decreases after the onset of symptoms, which makes it possible to obtain a replicated-competent virus, even when PCR tests remain positive. Patients with mild to moderate COVID-19 may be considered infectious for 10 days after the onset of symptoms. Individuals with severe and critical illness or severe immunosuppression are likely to remain infectious for no longer than 20 days after the onset of symptoms. Carefully explaining this to patients who may have experienced COVID-19 during pregnancy, especially if a recent test was positive, may help reassure mothers that they do not pose a risk to their baby and thus facilitate cohabitation and breastfeeding.

**Conclusions.** An international review and literature review shows that pregnant women are not more susceptible to infection than the general population. The risk of severe disease in pregnant women with SARS-CoV-2 does not increase compared to the general population. The frequency of admission to ITAR of pregnant women with COVID-19 was 16.2%, the need for non-invasive artificial lung ventilation was 0.6%, which is in line with international experts. It is established that the severity of the disease is associated with high BMI, vitamin D deficiency, multiple pregnancy, as well as comorbidities. There is currently no evidence of miscarriage, fetal malformations, spontaneous preterm birth and vertical transmission of the virus. Thromboprophylaxis is performed for hospitalized women. If prenatal prophylaxis was performed with COVID-19, it is continued for 14 days after delivery. After 14 days, the need for anticoagulant therapy should be re-evaluated according to the risk-benefit ratio (severity of COVID-19 infection and other risk factors). In moderate disease, cephalosporins of the II-III generation and macrolides are used. In severe disease, third-generation cephalosporins and macrolides are used. Corticosteroids are used to treat COVID-19 in women who need oxygen support. And also use vitamin D.

Research work of the department: IMPROVING MONITORING OF OBSTETRIC CARE FOR IDIOPATHIC PREGNANCY MISCARRIAGE. Terms 2017-2022. State registration number 0117U001080. Sources of funding within the framework of state funding of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

## REFERENCES

1. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? // *Lancet* 2020;395(10224): e40.
2. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. // *Breathe* 2015;11(4): 297-301.
3. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, et al. Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. // *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2(3):100134.
4. More on Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. // *N Engl J Med* 2020;383(7): 696-697.
5. Martins V, Calil LT, Lucia V, Krebs J, Brunow De Carvalho W, et al. Guidance on breastfeeding during the Covid-19 pandemic. // *Rev Assoc Med Bras* 2020;66(4): 541-566.
6. Walker KF, O' Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, et al. Maternal transmission of SARS-Cov-2 to the neonate, and possible route for such transmission: a systematic review and critical analysis. // *BJOG* 2020;127(11): 1324-1336.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72, 314 cases from the Chinese centre for disease control and prevention. // *JAMA* 2020;323(13): 1239-1242.
8. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. // *AJOG* 2020; 2(2): 100118.
9. Allotey, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, et al. (2020) Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. // *BMJ* 2020;370: m3320.
10. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, et al. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. // *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(6): 911.e1-911.e14.
11. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, 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; 375(12): 1245- 1253
12. Blitz MJ, Grünebaum A, Tekbali A, Bornstein E, Rochelson- et B, et al. Intensive care unit admissions for pregnant and non-pregnant women with coronavirus disease 2019. // *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(2): 290-291.
13. Kim CNH, Hutcheon J, Schalkwyk JV, Marquette G. Maternal outcomes of pregnant women admitted to intensive care units for coronavirus disease 2019. // *Am J Obstet Gynecol* 2019;223(5): 773-774.
14. Mehan A, Venkatesh A, Girish M (2020) COVID-19 in pregnancy: Risk of adverse neonatal outcomes. // *J Med Virol* 2020; 92(11): 2295-2297.
15. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;30: 1-4.
16. Yang H, Hu B, Zhan S, Yang LY, Xiong G, et al. Effects of SARSCoV-2 infection on pregnant women and their infants: A retrospective study in Wuhan, China. // *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(10): 1217-1222.

17. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. // *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(1): 111.e1-111.e14.
18. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. // *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(6): 469-477.
19. Khan S, Jun L, Nawsherwan, Siddique R, Li Y, et al. Association of COVID-19 with pregnancy outcomes in health-care workers and general women. // *Clin Microbiol Infect* 2020;26(6): 788-790.
20. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, et al. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2020;55(3): 166-171.
21. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. // *Lancet Infect Dis* 2020;20(5): 559-564.
22. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. // *Lancet* 2020; 395(10226): 809-815.
23. Panahi L, Amiri M, Pouy S Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. // *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8(1): e34.
24. Khan S, Peng L, Siddique R, Nabi G, Nawsherwan, et al. (2020) Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal- to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth. // *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41(6): 748-750.
25. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, et al. (2020) Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. // *J Infect Public Health* 2020;13(5): 818-820.

## SUMMARY

### MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 – OWN EXPERIENCE

Markin L., Fartushok T., Mrochko Yu., Pidhirnyj Ya.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

The purpose of the study is to analyze the results of managing pregnant women and newborns with COVID-19.

Under observation were 208 pregnant women who were admitted to the municipal non-profit enterprise “Maternity Hospital №1 in Lviv». The department of extragenital pathology was specially equipped for patients. Based on clinical examination, epidemiological history and laboratory tests, a diagnosis of COVID-19 was made. COVID-19 was diagnosed in 179 (86.1%) pregnant women.

29 (16.2%) women were admitted to the intensive care unit and 1 (0.6%) woman required non-invasive mechanical ventilation. 74 women gave birth, of which 35 (47.3%) women - by caesarean section, the rest of the pregnant women after COVID-19 treatment were discharged under the supervision of an antenatal clinic doctor with the progression of pregnancy. The most common indication for caesarean section was fetal distress - 19 (54.2%) women. In 14 (18.9%) cases, the delivery was premature.

The epidemic of severe acute respiratory syndrome (SARS - severe acute respiratory syndrome) caused by SARS-CoV

showed that coronaviruses can cause not only mild and moderate respiratory diseases, but also severe, and even fatal, primary viral pneumonias, mortality from which, according to the WHO, worldwide was 17.6%. The risk of severe illness in pregnant women with SARS-CoV-2 does not increase compared with the general population, according to our observations was 15.1%, which corresponds to the data of international experts. There is currently no evidence of miscarriage, fetal malformations, spontaneous preterm birth, and vertical transmission of the virus. Thromboprophylaxis is carried out for hospitalized women who have had a symptomatic course of COVID-19. In the treatment, cephalosporins II-III generation and macrolides are used. Corticosteroids are used to treat COVID-19 in women requiring oxygen support.

**Keywords:** KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2; consequences for the mother, consequences for newborns, complications.

## РЕЗЮМЕ

### ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19

Маркин Л.Б., Фартушок Т.В., Мрочко Ю.В., Пидгирный Я.Н.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина*

Цель исследования - анализ результатов ведения беременных и новорожденных с COVID-19.

Под наблюдением находилось 208 беременных женщин, которые поступили в муниципальное некоммерческое предприятие «Роддом №1 во Львове». Для пациенток специально оборудовано отделение экстрагенитальной патологии. На основании клинического обследования, эпидемиологического анамнеза и лабораторных исследований у 179 (86,1%) беременных установлен диагноз COVID-19.

29 (16,2%) женщин госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 1 (0,6%) беременной потребовалась неинвазивная искусственная вентиляция легких. 74 женщины родили детей, из них 35 (47,3%) женщин - путем кесарева сечения, остальные беременные женщины после лечения COVID-19 были выписаны под наблюдение врача женской консультации. Наиболее частыми показаниями для кесарева сечения являлся дистресс плода - 19 (54,2%) женщин. В 14 (18,9%) случаях роды были преждевременными.

Эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (SARS - severe acute respiratory syndrome), вызванная SARS-CoV, показала, что коронавирусы могут являться причиной не только легких и среднетяжелых респираторных заболеваний, но и тяжелых, и даже смертельных, первичных вирусных пневмоний, смертность от которых, по данным ВОЗ, во всем мире составила 17,6%. Риск тяжелого заболевания у беременных с SARS-CoV-2 не увеличивается в сравнении с населением в целом, согласно результатам проведенного исследования он составил 15,1%, что соответствует данным международных экспертов. Согласно полученным данным, случаев самопроизвольного патологического прерывания беременности, развития пороков плода, самопроизвольных преждевременных родов и вертикальной передачи вируса не выявлено. Госпитализированным женщинам, перенесшим симптоматическое течение COVID-19, необходимо проводить тромбопрофи-

лактику. При лечении следует использовать цефалоспорины II-III поколения и макролиды. У женщин, нуждающихся в кислородной поддержке, для лечения COVID-19 необходимо применять кортикостероиды.

#### რეზიუმე

COVID-19-ის მქონე ორსულების მართვის გამოცდილება

ლ.მარკინი, ტ.ფარტუშოკი, ი.მროჩკო, ი.პიღვირიანი

ღვთის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა COVID-19-ის მქონე ორსულების და ახალშობილების მართვის შედეგების ანალიზი.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 208 ორსული, რომელთაც მიმართეს მუნიციპალურ არაკომერციულ საწარმოს “ღვთის სამშობიარო სახლი №1”. პაციენტებისათვის სპეციალურად აღჭურვილი იყო ექსტრაგენიტალური პათოლოგიის განყოფილება. კლინიკური კვლევის, ეპიდემიოლოგიური ანამნეზის და ლაბორატორიული კვლევების საფუძველზე 179 (86,1%) ორსულს დაუდგინდა COVID-19-ის დიაგნოზი.

29 (16,2%) ქალი პოსპიტალიზებული იყო ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, 1 (0,6%) ორსულს კი დასჭირდა ფილტვების არაინფექციური ხელოვნური ვენტილაცია. 74 ქალმა დაბადა ბავშვი, მათგან 35 (47,3%) ქალმა – საკეისრო კვეთის საშუალებით;

დანარჩენი ორსულები COVID-19-ის მკურნალობის შემდეგ გაეწერენ კლინიკიდან ქალთა კონსულტაციის ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ. საკეისრო კვეთისათვის ეველაზე ხშირ ჩვენებას წარმოადგენდა ნაყოფის დისტრესი – 19 (54,2%) ქალი. 14 (18,9%) შემთხვევაში მშობიარობა იყო ნაადრევი. მძიმე მწვავე რესპირაციული სინდრომის (SARS - severe acute respiratory syndrome) ეპიდემიამ, გამოწვეულმა SARS-CoV-ით, აჩვენა, რომ კორონავირუსები შეიძლება წარმოადგენდეს არა მარტო ფილტვების და საშუალო სიმძიმის რესპირაციული დაავადებების, არამედ მძიმე შესაძლოა – სასიკვდილოც კი, პირველადი ვირუსული პნევმონიების მიზეზს, რომელთა მიზეზით სიკვდილობამ მსოფლიოში, ჯანმო-ს მონაცემების მიხედვით, შეადგინა 17,6%. SARS-CoV-2-ით ორსულებში მძიმე დაავადების რისკი, მთლიანად მოსახლეობასთან შედარებით, არ მატულობს: ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით, მან შეადგინა 15,1%, რაც შეესაბამება საერთაშორისო ექსპერტების მონაცემებს. მიღებული შედეგების მიხედვით, ორსულობის თვითნებითი უნებლიე შეწყვეტის, ნაყოფის მანკების განვითარების, თვითნებური ნაადრევი მშობიარობის და ვირუსის ვერტიკალური გადაცემის შემთხვევები არ გამოვლენილა. პოსპიტალიზებული ქალებისათვის COVID-19-ის სიმპტომური მკურნალობის შემდეგ აუცილებელია თრომბოპროფილაქტიკის ჩატარება. მკურნალობისას მიზანშეწონილია II-III თაობის ცეფალოსპორინების და მაკროლიდების გამოყენება. უანგბადით მხარდაჭერის საჭიროების მქონე ქალებისათვის COVID-19-ის მკურნალობაში აუცილებელია კორტიკოსტეროიდების გამოყენება.

## МНОГОФАКТОРНЫЕ МЕТАТИМПАНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА (ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Почуева Т.В., Гарюк Г.И., Лозовая Ю.В., Меркулов А.Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Несмотря на значительный прогресс медицинской науки и активное внедрение в практическую деятельность новейших технологий, острый средний отит (ОСО) остается одной из самых распространенных патологий среди ЛОР заболеваний как в амбулаторных, так и стационарных условиях у детей и взрослых [8,13,70]. По данным Бойко Н.В. [1], Г.Э. Тимен [71], Leskinen K.[54], Rosenfeld RM. [68], Laulajainen Hongisto A. [53], Rijk MH. [66], осложненные формы ОСО регистрируются в 16-18% случаев, а у 30% детей он приобретает затяжное течение и рецидивирует. Исследователи [27,57,60] отмечают, что современным признаком течения ОСО является увеличение числа негнойных форм при вирусном инфицировании с тенденцией к переходу в латентную, рецидивирующую или хроническую форму.

В научной литературе большое внимание уделяется гнойным внутричерепным осложнениям (менингит, абсцесс мозга), которые в последние десятилетия в развитых странах весьма чаще являются следствием острых, а не хронических средних отитов [2,15,34,40,57,62]. Значительно меньше внимания уделяется развитию негнойных внутричерепных осложнений ОСО - острой отогенной энцефалопатии с формированием ликворно-гипертензионного и/или мосто-мозжечкового синдромов, которые нуждаются в своевременной диагностике и адекватном лечении.

Большое значение в этиологии ОСО и указанных осложнений играет острая герпесвирусная инфекция, которая в одних случаях вызывает воспаление, а в других – способствует пролонгации процесса [11,13,14,22,38,66]. Особен-

ностями герпетической инфекции являются пожизненная персистенция вируса в организме после первичного заражения, способность поражать практически все органы и системы, вызывать острую, хроническую, рецидивирующую и латентную формы инфекции [9,29,44,71]. Большинство герпес-вирусов персистируют в сенсорных ганглиях черепно-мозговых нервов, в том числе, слухового и вестибулярного [12,16,18,28,58,63]. Доказано, что при ОСО под влиянием интоксикации во внутреннем ухе преобладают застойные явления в виде кровоизлияний, клеточной инфильтрации, дегенеративных и дистрофических изменений в клетках спирального узла [22,32,35,57,58].

С анатомо-физиологической точки зрения, предпосылкой возникновения острой отогенной энцефалопатии при ОСО являются: прилегание пирамиды височной кости к мосто-мозжечковому углу, задней черепной ямке и мозжечку, внутренний слуховой проход с проходящим в нем сосудисто-нервным пучком, непосредственный контакт субарахноидального пространства с жидкими средами лабиринта, что служит преформированным путем продолжения воспалительного процесса в полости черепа [8]. Сначала в головном мозге преобладают вазомоторные нарушения: внезапное паралитическое расширение сосудов в области *plexus chorioideus* III и IV желудочков, гиперсекреция ликвора, замедленное всасывание спинно-мозговой жидкости пахионовыми ворсинками и эндотелием оболочек, что приводит к возникновению гипертензионно-гидроцефального синдрома и даже локального отека мозга [28,33]. Хронизация процесса сопровождается появлением нейроспецифических белков в ликворе и сыворотке крови с последующим развитием феномена аутоенсибилизации [30,44].

После стихания острого воспаления в ухе и при сохранении признаков поражения слухового и вестибулярного анализаторов и выявленных в период лечения неврологических синдромов пациенты попадают в сферу деятельности не только ЛОР врачей, но и невропатологов. Поэтому систематизация неврологических синдромов, возникающих при ОСО и сохраняющихся в периоде реконвалесценции, диктует необходимость проведения профилактики отдаленных осложнений.

Круглосуточная ургентная клиническая отоларингологическая больница г. Харьков (КНП «ХМКБ №30» ХМР), на базе которой расположена кафедра отоларингологии и детской отоларингологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, на протяжении многих лет занимается проблемой лечения и профилактики осложнений ОСО как у взрослых, так и детей. По нашим данным [24], клинические проявления острой вирусной инфекции у взрослых отмечаются в 80% случаев при вирусном и в 44% – при гнойном варианте ОСО. У детей хроническая герпес-вирусная патология, в частности вирус Эбштейн-Бар (ВЭБ), при остром гнойном среднем отите выявлена в возрастной группе 2-5 лет у 43% пациентов, 6-10 лет - у 36% [4]. Согласно данным Куликовой Е.А. [19], при ОСО дети дошкольного возраста в 46% случаев инфицированы ВЭБ, из них 16% - в острой фазе заболевания.

Одним из признаков осложненного течения ОСО следует считать появление нейро-интоксикационного синдрома, что у взрослых проявляется в виде интенсивной головной боли приступообразного характера, диффузной или локализованной в теменно-височной или затылочной области, которая сопровождается шумом в голове, чувством давления на глаза, тошнотой и даже нарушением координации в момент

приступа [23], менингеальных признаков не наблюдается. Известно, что появление гноетечения из уха закономерно уменьшает боль в нем, а при возникновении признаков негнойных внутричерепных осложнений головная боль продолжает оставаться интенсивной, даже прикосновение к волосам на голове вызывает неприятные ощущения. В наших наблюдениях [24] такие изменения возникали при гнойном среднем отите (ГСО) у 26%, а при вирусном – у 71% пациентов, что статистически достоверно чаще.

У детей старших возрастных групп течение ОСО почти такое же, с той разницей, что у дошкольников и детей младших классов сильно выражен т.н. цефалгический синдром, когда дети не могут точно локализовать головную боль, однако она присутствует постоянно: оторее из уха (спонтанно или после наложения парацетеза) не приносит облегчения [7,9,27]. Головная боль сопровождается плаксивостью, вялостью, тошнотой, светобоязнью, общей и местной гиперестезией - дискомфорт и раздражение вызывают не только кожа головы и волосистой покров, но и кожа конечностей, туловища, некоторые виды одежды. У детей чаще отмечается интоксикационный синдром, который, по данным исследования [4], присутствует у 25% детей при гнойном и у 66% - при вирусном ОСО.

Одним из тревожных симптомов является длительный субфебрилитет, не соответствующий улучшающейся динамике отоскопической картины, что наблюдалось у 17% больных с осложненным течением ОСО [24]. Длительный субфебрилитет часто возникает после гипертермии или сохраняет температурные показатели на субфебрильных цифрах на протяжении всего периода заболевания. После нормализации отоскопической картины и субъективного восстановления слуховой функции весьма неблагоприятным признаком является сохранение субфебрилитета с быстрой утомляемостью, повышением СОЭ до 30-35 мм/ч без явного смещения лейкоцитарной формулы влево, часто с умеренно выраженным лимфоцитозом. В таких случаях повышается титр антител к вирусу герпеса (тип I, II, VI, IV - Эпштейн-Бар), что приводит к возникновению не только отогенной энцефалопатии, но и вирусного энцефалита [5,21,32,44].

Неблагоприятным признаком негнойных внутричерепных осложнений ОСО является также возникновение симптомов ликворно-гипертензионного синдрома. Кроме головной боли, у взрослых об этом свидетельствуют такие симптомы, как недостаточность конвергенции, аккомодации, ограничение подвижности глазных яблок кнаружи, положительный симптом Гуревича-Манна (боль при отведении глаз в сторону, сопровождающаяся слезотечением). Застойные явления на глазном дне выявлялись редко и были, скорее, следствием сопутствующей сосудистой патологии у пациента. Согласно собственным данным [24], такие случаи выявлены у 26-33% пациентов с гнойным и вирусным ОСО. Имеющаяся при этом тригеминальная боль сопровождается выпадением тактильной чувствительности роговицы, лица, слизистой носа с одноименной стороны, что определилось у 41% больных при гнойном и у 58% - при вирусном ОСО. При выписке из ЛОР-стационара чаще сохраняются такие признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома, как положительный симптом Гуревича-Манна и снижение корнеального рефлекса у 10-11% больных ОСО [26]. У детей дошкольного и младшего школьного возраста среди осложнений гнойных и вирусных ОСО проявления ликворно-гипертензионного синдрома выявлены у 17% и 37%, соответственно [4], что чаще проявляется в виде головной боли,

гиперестезии кожи головы и конечностей, ограничения подвижности глазных яблок кнаружи.

Ликворно-гипертензионный синдром у взрослых в некоторых случаях подтвержден при проведении СКТ- и/или МРТ-графии головного мозга [10] в виде расширения субарахноидального пространства либо повышения МР-сигнала базально и/или конвекситально (внешняя гидроцефалия). Томографически ликворная гипертензия констатирована чаще [24], чем выявлялась при клиническом обследовании: базальная локализация патологического процесса определена у 78% больных при гнойном и у 61% - при негнойном ОСО, конвекситальная – в 17% и 32% случаях, соответственно. У детей такие исследования производятся гораздо реже, в основном при подозрении на гнойные внутри-черепные осложнения.

Известно, что поражение внутреннего уха при ОСО может проявляться в виде лабиринтита, который клинически характеризуется периферическим вестибулярным синдромом [17,20,50,56], односторонним мелко- или среднеразмашистым горизонтальным нистагмом сначала «раздражения», а затем «угнетения», чаще I-II степени на фоне системного головокружения, с отклонением обеих рук в сторону менее возбужденного лабиринта при выполнении координаторных проб, шаткостью в позе Ромберга, меняющей свое направление при изменении положения головы, закономерными изменениями походки. Вышеперечисленные признаки отмечены у 20% пациентов при гнойном ОСО и у 14% - при негнойном, что несколько выше результатов других исследователей [17].

При отсутствии лабиринтита, однако пролонгации воспалительного негнойного процесса в полости черепа отмечается двусторонний мелко-размашистый горизонтальный нистигм и несистемное головокружение. Отоневрологическое исследование выявило интенцию при выполнении координаторных проб и шаткость в позе Ромберга, независимую от направления от поворота головы и незакономерные изменения походки. Указанные признаки выявлены у 60% взрослых пациентов при гнойном ОСО в начале заболевания и сохранялись у 40% из них значительно дольше, чем нормализация отоскопической картины [24]. При вирусном ОСО такие изменения отмечались у 20% пациентов, сопровождалась слабостью лицевой мускулатуры одноименной стороны лица, аналогичными динамическими отклонениями, что, по всей вероятности, свидетельствует о поражении предверно-мозжечковых проводящих путей и начале формирования мосто-мозжечкового синдрома.

У детей наблюдается появление не только двусторонне-мелко-размашистого нистагма, но иногда и клонического, среднеразмашистого, что сопровождается слабостью лицевой мускулатуры одноименной стороны лица, иногда - шаткость в позе Ромберга, независимая от поворота головы. В таких ситуациях приглашают для консультации невропатолога, который совместно с лечащим ЛОР врачом проводит углубленное отоневрологическое исследование слуховой и вестибулярной функций.

При проведении вращательной пробы нами выявлено [24], что при осложненном течении ОСО у взрослых пациентов в некоторых случаях меняется возбудимость лабиринтов без явной клинической картины лабиринтита. Особое внимание следует обратить на больных, у которых в начале заболевания на стороне воспаленного уха установлено значительное повышение продолжительности, амплитуды и степени поствращательного нистагма, иногда с появлением

тоничности, которое сопряжено со слабо выраженным головокружением и практическим отсутствием вегетативных реакций. В дальнейшем у них при нормализации отоскопической картины и исчезновении признаков ОСО сохранялись неврологические жалобы: периодические головные боли, субфебрилитет, шаткость при ходьбе, признаки ликворной гипертензии, что свидетельствует о формировании отогенной энцефалопатии. Согласно полученным нами данным, симптоматика первичного раздражения обоих лабиринтов при одностороннем воспалительном процессе в среднем ухе с последующим угнетением лабиринтных реакций с двух сторон свидетельствует о распространении процесса за пределы внутреннего уха.

Головокружение у детей встречается реже, чем у взрослых. Если выделить «неуточненное головокружение», «периферическое вестибулярное расстройство» и «нарушение равновесия», то почти 90% вестибулярных расстройств у детей диагностируются как «неуточненное головокружение», что диктует необходимость проведения дифференцированного вестибулярного тестирования [51,52,67].

Влияние ОСО на вестибулярную функцию у детей в последние годы активно изучается многими исследователями, однако их заключения разноречивы. Так Lous J. [55], Said E.A. [69], Monsanto RDC. [59], считают, что при наличии выпота в среднем ухе при ОСО вестибулярные нарушения по результатам многих инструментальных тестов были значительными и только дренирование барабанной полости приводит к нормализации показателей. Jennifer B. Christy [45], Aarhus L. [36], Vista R. [39], утверждают, что, несмотря на клинические послеоперационные улучшения, добиться полного восстановления не удастся. Kazmierczak [49] при тестировании детей с головокружениями при ОСО с выпотом методом постурографии значимых отклонений вестибулярной функции не выявил, считая, что увеличение максимальной амплитуды отклонения в сравнении с нормой, по всей вероятности, спровоцировано потерей концентрации, а невнимательность вызывает существенные отклонения колебаний платформы.

Monsanto RC [59], Pazdro-Zastawny K. [61], Rafael da Costa [64], Rehagen, S.K. [65] считают статическую постурографию простым и быстрым способом объективной оценки равновесия и выявления его расстройства у детей. Согласно данным этих авторов, у детей с ОСО и выпотом в барабанную полость даже после нормализации слуховой функции клинически, признаки скрытой вестибулярной дисфункции определяются в 30-60% случаев.

Согласно исследованиям [47], проведенным методом статической стабилотрии, для выявления скрытых вестибулярных нарушений в возрастной группе 4-7 лет, гнойный ОСО нарушает функцию равновесия значительно больше, чем негнойный. Включение зрительной афферентации облегчает удержание вертикального равновесия у детей дошкольного возраста с ОСО разными путями: при негнойном - посредством уменьшения амплитуды постуральных движений, а при гнойном – за счет уменьшения их вариативности. При наличии зрительного контроля у детей с гнойным ОСО в обеспечении основной стойки преобладает голеностопная стратегия, а при негнойном ОСО доминирует тазбедренная стратегия. Вышеизложенное свидетельствует, что в дошкольном возрасте гнойный ОСО более существенно нарушает функцию равновесия в сравнении с негнойным, это проявляется в значимом снижении стабильности основной стойки и предсказуемости колебательных движений.

Негнойные осложнения со стороны головного мозга и внутреннего уха у пациентов с ОСО несколько меняют степень и характер тугоухости. Весьма часто, кроме трансформационного механизма среднего уха, страдает и слуховой нерв, причем не только воспаленного, но и невоспаленного уха. По данным А.Д. Гусакова [6], после перенесенного ГСО остаточные нарушения слуха выявляются у 43% больных, после вирусного – у 60%, причем в 17% случаев эти изменения сохраняются в течение 8-12 месяцев. По мнению Янов Ю.К. [34], F.P. Cordeiro [41], Ana Luiza Papi Kasemodel [37], причиной развития сенсоневральной тугоухости у взрослых в 25,5% случаев является перенесенный ранее ОСО.

По нашим данным [24], у всех взрослых пациентов костно-воздушный интервал на тональной пороговой аудиограмме идентичен таковому у больных с ОСО без осложнений. При осложненном гнойном ОСО на воспаленном ухе у 72% пациентов выявлена смешанная тугоухость, преимущественно, II-III степеней с выраженным вовлечением в патологический процесс структур звуковосприятия не только на уровне улитки, но и ретрокохлеарно, что документировано надпороговой (повышение порогов дифференциации  $\geq 2$  дБ) и речевой (тоно-речевое несоответствие) аудиометрией. Это несколько больше, чем при неосложненном течении ОСО: по данным А.И. Яшан [35], смешанная тугоухость отмечена в 29% случаев, по результатам Ana Luiza Papi Kasemodel [37] – 43%. При проведении тимпанометрии соотношение типов тимпанограмм при неосложненном и осложненном ОСО идентично: тип В (по Jerger) регистрируется примерно у 79% пациентов, у остальных – тип С. Нами выявлено статистически достоверное относительно контроля повышение средних порогов ipsi-AP. На ухо без воспаления у 83% пациентов с гнойным ОСО слух в пределах нормы.

В противоположность этому, при вирусном ОСО у взрослых в 47% случаев определяется кондуктивная тугоухость, в остальных случаях – смешанная. О комбинированном (периферическом и центральном) характере поражения слухового анализатора свидетельствуют аналогичные показатели надпороговой и речевой аудиометрии, статистически достоверное в отношении контроля повышение средних порогов ipsi-AP и contra-AP. У 48% этих пациентов на стороне незадействованного в воспалительном процессе уха обнаружена сенсоневральная тугоухость центрального характера I степени, что подтверждено повышением порогов дифференциации, речевой аудиометрией, статистически достоверным относительно контроля повышением средних порогов ipsi-AP и contra-AP. Этот факт свидетельствует о вовлечении в патологический процесс слухового анализатора противоположного уха при осложненном течении вирусного ОСО у взрослых [24].

Предположение о том, что при герпес-вирусной инфекции страдает как периферический отдел слухового анализатора, так и центральный, в частности его стволовые структуры, подтверждено нами при регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) у больных с осложненным течением ОСО [3]. Диагноз со стороны центральной нервной системы (сначала - отогенная энцефалопатия, затем - острый вирусный энцефалит, энцефаломиелит) устанавливался не только клинически, но и методом иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции. При регистрации КСВП констатировано достоверное удлинение латентного периода пика V волны КСВП, а также межпикового интервала I-V.

Наличие сенсоневрального компонента у детей на фоне

ОСО отмечается в 10-23% наблюдений, чему посвящено много исследований [29,36,68]. По нашим данным [4], появление сенсоневрального компонента тугоухости при ОСО, в основном I степени, определяется и у детей, особенно подросткового возраста, причем также чаще при вирусном ОСО (36%), чем при гнойном (15%), что установлено тональной пороговой аудиометрией. У детей дошкольного и младшего школьного возраста поражение слухового нерва аудиометрически выявляется гораздо реже, надпороговые тесты им не проводят.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что симптомами неблагоприятного течения острого среднего отита являются:

- пролонгированная во времени сильная головная боль, которая клинически не соответствует исчезающему болевому синдрому в среднем ухе и нормализации отоскопической картины;

- длительный субфебрилитет, сопровождаемый быстрой утомляемостью, шаткостью походки, повышением СОЭ, что наблюдается в периоде реконвалесценции на фоне восстановления слуховой функции;

- появление признаков ликворно-гипертензионного (чаще при негнойном ОСО) и мосто-мозжечкового синдромов (чаще при гнойном ОСО) в активной фазе отита у взрослых пациентов и их сохранение в период реконвалесценции;

- признаки раздражения обоих лабиринтов при одностороннем воспалительном процессе в среднем ухе с последующим угнетением лабиринтных реакций, также выраженное с двух сторон;

- вовлечение в патологический процесс (чаще при гнойном ОСО) слухового нерва с одноименной стороны не только на уровне улитки, но и ретрокохлеарно, при интактности противоположного невоспаленного уха;

- вовлечение в патологический процесс (чаще при вирусном ОСО) слухового нерва не только со стороны воспаленного уха, но и на противоположной - при одностороннем инфицировании, причем не столько на уровне улитки, но и ретрокохлеарно, что документируется не только аудиометрией, импедансометрией, а и регистрацией КСВП.

Представленные данные имеют практическое значение для определения групп риска и разработки лечебной тактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Н.В. Современные особенности мастоидита у детей / Н.В.Бойко, Г.Г.Сорока, А.П. Давидова // Рос. оторинолар. - 2012. - Т 60. - № 5. - С. 25-32.
2. Гаджимирзаев Г. А. Диагностика и лечение отогенных внутричерепных осложнений / Г.А.Гаджимирзаев, Ю.А.Джамалудинов, Р.Г.Гаджимирзаева, Э.Ш. Камалов // Вестник оториноларингологии. – 2016. - 81(5). – С.8-11.
3. Гарюк Г.И. Идентификация герпесвирусной инфекции у больных в неврологической клинике с целью дифференциальной диагностики поражения слухового анализатора / Г.И. Гарюк, И.В. Мороз // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2010. – № 4. – С. 62-67.
4. Гарюк Г. І. Основні питання захворюваності дітей на гострий середній отит і перспективи їх вирішення / Г.І.Гарюк, Т.В.Почуєва О.О.Кулікова, Ю.В.Лозова // Міжнародний медичний журнал. – 2021. - № 1. – С.73-76
5. Гребенюк О.В. Клинико-иммунологическая характеристика церебрального арахноидита / О.В. Гребенюк // Автореф. дис. канд.мед.наук, Новосибирск, 1998.- 19 с.

6. Гусаков А.Д. Аудиологическая характеристика слуховой функции у больных с острым средним отитом в динамике / А.Д.Гусаков // Автореф.дис...кандидат мед.наук. - Запорожье, 1971, 48 с.
7. Заболотний Д. І. Оториноларингологія: підручник / Д.І.Заболотний, Ю.В.Мітін, С.Б. Безшапочний, Ю.В.Дєєва, Юлія Валеріївна // МОН України, МОЗ України. - 3-є вид. випр. - К.: ВСВ «Медицина», 2017. - 472.
8. Заваденко Н.Н. Первичные головные боли у детей и подростков / Н.Н.Заваденко, Ю.Е.Нестеровский, Г.Ш.Хонджарян, Е.М.Шипилова, А.А.Холин // учебное пособие. - Москва, 2015. - 94 с.
9. Зайченко В.І. Використання комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії для діагностики захворювань вуха, горла та носа / В.І. Зайченко // Ринологія. - 2016. - 3-4. - 71-73.
10. Запорощенко А.Ю., Особливості лікування больних острым средним отитом и секреторным отитом / А.Ю. Запорощенко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2017. - № 6. - С.63-67
11. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А.Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков / - СПб: Спец Лит. 2016.- 303 с.
12. Карпова Е.П. Воспалительные заболевания среднего уха у детей / Е.П. Карпова, К.Ю. Бурлакова // Медицинский совет. - 2017. - № 9. - С.65-69.
13. Косаковський А.Л., Дитяча отологія / А.Л. Косаковський, Ф.Б. Юрочко // Київ, 2017. - 86 с.
14. Кривоपालов А.А. Внутрочерепные гнойно-воспалительные осложнения отогенной этиологии / А.А. Кривоपालов, Ю.К. Янов, А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук, А.Н. Рубин // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. - 2017. - 176 (6). - С.101-105. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-101-105>
15. Катанахова Л.Л. Клиническая характеристика и принципы терапии Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / Катанахова Л.Л., Мещеряков В.В., Климан И.А. // Вопросы практической иммунологии. - 2017 - № 4. - С.141-146.
16. Кривша В.В. Особливості діагностики та лікування різних форм тимпаногенних лабіринтитів // Автореф. дис... к.м.н. - Київ, 2003. - 20с.
17. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барра инфекция. Часть 3. Хроническая ВЭБ-инфекция и хронические ВЭБ-ассоциированные заболевания / А.П. Кудин // Медицинские новости. - 2006. -№ 9 /www/mednovosti.by /jornal.ashx.article=672.
18. Кулікова О.О. Лечение детей секреторным средним отитом в зависимости от стадии процесса и фоновых патологических состояний, приведших к его развитию / О.О. Кулікова, Н.А. Головки, А.В. Чумакова, Т.И. Панченко // Georgian Medical News - 2019. - № 11. - С.45-51.
19. Лайко А.А. Дитяча оториноларингологія / А.А. Лайко, А.Л. Косаковський, Д.Д. Заболотна // Київ: Логос, 2013. - 576.
20. Львов Н.Д. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека / Н.Д. Львов, А.В. Мельниченко, Д.Н. Львов, А.А. Никитина //Вопросы вирусологии. 2018; 4:7-13.
21. Молочек Ю.А.Актуальные вопросы клинического течения Эпштейн-Барр вирусной инфекции в практике детских отоларингологов / Ю.А. Молочек., Н.Ю. Яковлева, Р.В. Мостовенко // Матеріали XIII з'їзду оториноларингологів України м. Одеса 21 -23 вересня 2021 р. - С.145 - 146.
22. Почуева Т.В. Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих з отогенними внутрішньочерепними ускладненнями / Т.В. Почуева // Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. - Київ, 2011. - 37с.
23. Почуева Т.В. Особенности течения острого среднего отита на фоне гнойно-воспалительных заболеваний головного мозга на современном этапе (критерии дифференциальной диагностики и выбор лечебной тактики) / Т.В. Почуева // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2012. - № 3. - С.28-40.
24. Почуева Т.В. Особливості отоневрологічного стану пацієнтів, що перенесли гострий середній отит і гнійний менингоенцефаліт, в період реконвалесценції / Т.В.Почуєва // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2014; 3:8-16.
25. Радциг Е.Ю. Клинические особенности течения острого среднего гнойного отита вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей дошкольного возраста / Е.Ю. Радциг, О.В. Бугайчук // Вестник оториноларингологии, - 2017;5:15-18.
26. Руденко А.О. Демографічні, клінічні та лабораторні особливості хворих на герпесвірусні ураження нервової системи / А.О. Руденко, Л.В. Муравська та ін. // Матеріали наук. -прак. конф. - Київ, 12-13 жовтня - 2017. - С.154-156.
27. Сапожников Я.М., Обследование детей раннего возраста, перенесших острый средний отит / Я.М. Сапожников, В.С. Минасян, А.С. Мхитарян // Вестник РГМУ. - 2013. - № 3. - С.52-54
28. Скоромец А.А. Справочник врача невролога / Под ред. акад. РАМН, проф. А.А. Скоромца. — М.: МЕДпрессинформ, 2008. — 576 с.
29. Тимен Г.Э. Комплексный подход к лечению пациентов с острым средним отитом, осложненным мастоидитом / Г.Э. Тимен, М. И. Беззга // Оториноларингология. Восточная Европа. - 2018. - т.8. - № 1. - С.56-66.
30. Шагінян В.Р. Досвід визначення інтракального синтезу антитіл у пацієнтів з ураженнями центральної нервової системи / В.Р. Шагінян. // Інфекційні хвороби. - 2017. - № 3(89). - С. 24-32.
31. Штульман Д.Р. Неврология: Справочник практического врача / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. // 5е изд., доп. и перераб. — М.: МЕДпрессинформ, 2007. — 960 с.
32. Янов Ю.К. Клинические особенности отогенных внутрочерепных осложнений на современном этапе / Ю.К. Янов, А.А. Кривоपालов, Ю.А. Щербук // Вестник оториноларингологии. - 2015. - № 5. - С.23-29.
33. Яшан А.И. Влияние погибших лимфоцитов секрета среднего уха на развитие сенсоневральной тугоухости при остром среднем отите / А.И.Яшан, И.В. Хоружий // Вестник Оториноларингологии. - 2015. - № 1. - С.17-20 doi: 10.17116/otorinol201580117-20
34. Aarhus, L. Childhood otitis media is associated with dizziness in adulthood: the HUNT cohort study / Aarhus, L., Tambs, K., Hoffman, H. J., & Engdahl, B. // Head and Neck Surgery. - 2016. - 273(8). -, 2047-2054. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3764-9>
35. Ana Luiza Papi Kasemodel Sensorineural hearing loss in the acute phase of a single episode of acute otitis media / Ana Luiza Papi Kasemodel, Ludmilla Emília Martins Costa, Rafael da Costa Monsanto et al. // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. - 2020. - V.86 (6). - P.767-773 doi: 10.1016/j.bjorl.2019.06.001
36. Andrianova T.V., Medical microbiology, virology and immunology / Andrianova T.V., Bobyr V.V., Vinograd N.A. and others. Edited by V.P.Shirobokov // Vinnitsya: Nova kniga , 2018. - 744 p.
37. Bista R. Vestibular Dysfunction in Children Suffering from Otitis Media with Effusion: Does Grommet Help? An Observational Study Using Computerized Static Posturography / Bista R, Datta R, Nilakantan A, Gupta A, Singh A. // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. - 2019. - 71(4). - P. 537-541. doi: 10.1007/s12070-019-01720-z.

38. Bruschini L. Orogenic Meningitis: A Comparison of Diagnostic Performance of Surgery and Radiology / Luca Bruschini, Simona Fortunato, Carlo Tascini, and others // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2017. - Volume 4, Issue 2, ofx069, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx069>
39. Cordeiro F.P. Extended high-frequency hearing loss following the first episode of otitis media / F.P. Cordeiro, R. da Costa Monsanto, A.L.P. Kasemodel, and others // *Laryngoscope*. – 2018. – 128. - pp. 2879-2884 doi: 10.1002/lary.27309.
40. DeAntonio, R. Epidemiology of otitis media in children from developing countries: A systematic review / DeAntonio, R., Yarzabal, J. P., Cruz, J. P., Schmidt, J. E., & Kleijnen, J. // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2016. – 85. – p.p.65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.03.032>
41. Da Costa Monsanto. Progression of changes in the sensorial elements of the cochlear and peripheral vestibular systems: The otitis media continuum // Da Costa Monsanto, R., Schachern, P., Paparella, M.M., Cureoglu, S., & Penido, N. O. // *Hearing research* – 2017. – 351. – p.p.2–10. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.05.003>
42. Dyachenko P. Ukrainian priorities for herpesvirus infections that affect the central nervous system / P. Dyachenko, A. Dyachenko, O. Smiianova // *Wiadomości Lekarskie*. - T. LXXI. - 2018. - № 7.- p.p.178-183.
43. Jennifer B Christy. Reliability and diagnostic accuracy of clinical tests of vestibular function for children / Jennifer B Christy, JoAnne Payne, Andres Azuero, Craig Formby / *Pediatr Phys Ther*. – 2014. -26(2). – p.180-189. doi: 10.1097/PEP.0000000000000039.
44. da Costa Monsanto, R., Current evidence of peripheral vestibular symptoms secondary to otitis media / da Costa Monsanto, R., Kasemodel, A., and others. // *Annals of medicine* - 2018. - 50(5). – p.p.391–401. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1470665>
45. Garyuk G., Stabilometric assessment of vestibular function in children with a medium otitis / G.Garyuk, T.Pochueva, I.Redka, I.Lofova // *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»* - 2021.- № 5 (44) - P.32-40.
46. Harnes KM, Otitis media: Diagnosis and treatment. / KM Harnes, RA Blackwood, HL Burrow. // *Amer. Fam. Physician.*, - 2013. - 7(88). – p.p. 435-440.
47. Kazmierczak H. Stabilometry in otitis media secretoria / H. Kazmierczak, K. Pawlak-Osinska // *Int. Congress Series*. 2003. - Vol. 1254. - P. 155 – 158 DOI: 10.1017/S0022215121003224
48. Kaya S. Quantitative assessment of cochlear histopathologic findings in patients with suppurative labyrinthitis / S. Kaya, V. Tsuprun, Ö. Hizli, M.M. Paparella, S. Cureoglu // *JAMA Otolaryngol Neck Surg*, - 2016. – 142. -pp. 364-369
49. Kolkaila, E. A. Vestibular evaluation in children with otitis media with effusion / E. A. Kolkaila, A. A. Emara, T. A. Gabr, // *The Journal of laryngology and otology*. – 2015. - 129(4). – p.p. 326–336. <https://doi.org/10.1017/S0022215115000535>
50. Lacroix E. Neuropsychological profiles of children with vestibular loss / Lacroix E, et al. // *J. Vestib. Res*. – 2020. – 30. – p.p.25–33. doi: 10.3233/ves-200689.
51. Laulajainen Hongisto A, Severe Acute Otitis Media and Acute Mastoiditis in Adults / Laulajainen Hongisto A, Jero J, Markkola A, et al // *J Int Adv Otol*. - 2016. -12(3). –p.p.224-230. doi: 10.5152/iao.2016.2620.
52. Leskinen K. Acute complications of otitis media in adults / Leskinen K., Jero J. // *Clin. Otolaryngol*. - 2005. - Vol.30. - № 6. - P. 511–516. doi: 10.1111/j.1749-4486.2005.01085. x.
53. Lous J. Which children would benefit most from tympanostomy tubes (grommets)? A personal evidence-based review. / Lous J. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2008. - 72(6). – p.p.731-736. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.01.025.
54. Maranhão A. Suppurative labyrinthitis associated with otitis media: 26 years' experience / A. Maranhão AS de, V.R. Godofredo, O. Penido N de, et al. // *Braz J Otorhinolaryngol*, - 2016. – 82. - pp. 82-87 doi: 10.1016/j.bjorl.2014.12.012
55. Monasta L, Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates / Monasta L, Ronfani L, Marchetti F // *PLoS One*. – 2012. - 4(7): Art. e36226 doi: 10.1371/journal.pone.0036226.
56. Monsanto RDC, Progression of changes in the sensorial elements of the cochlear and peripheral vestibular systems: the otitis media continuum / Monsanto RDC, Schachern P, Paparella MM, et al. // *Hear Res*. – 2017; 351:2–10 doi: 10.1016/j.heares.2017.05.003
57. Monsanto RC, Current evidence of peripheral vestibular symptoms secondary to otitis media / Monsanto RC, Kasemodel ALP, Tomaz A, Paparella MM, Penido NO. // *Ann Med*. 2018; 50 (5): 391–401. DOI: 10.1080 / 07853890.2018.1470665.
58. Nokso-Koivisto J, Importance of viruses in acute otitis media. / Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. // *Curr. Opin. Pediatr*. - 2015; 27:110–115. doi: 10.1097/MOP.0000000000000184.
59. Pazdro-Zastawny, K., Long-term evaluation of the effect of middle ear effusion on the vestibular system in children / Pazdro-Zastawny, K., Pośpiech, L., & Zatoński, T. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. - 2018; 1 (109): 13–16. DOI: 10.1016 / j.ijporl.2018.03.015.
60. O. Penido N de. Complications of otitis media — a potentially lethal problem still present / O. Penido N de, S.S. Chandrasekhar, A. Borin, A. Maranhão AS de, and others // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2016. – 82. - pp. 253-262 doi: 10.1016/j.bjorl.2015.04.007.
61. Pettigrew MM, Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. / Pettigrew MM, Gent JF, Pyles RB. // *J. Clin. Microbiol*. - 2011, 11(49). – p.p. 3750-3755. doi: 10.1128/JCM.01186-11.
62. Rafael da Costa Monsanto. Current evidence of peripheral vestibular symptoms secondary to otitis media / Rafael da Costa Monsanto, Ana Luiza Papi Kasemodel, Andreza Tomaz, Michael M. Paparella & Norma de Oliveira Penido // *Annals of Medicine*. – 2018. - 50:5, p.p.391-401. doi: 10.1080/07853890.2018.1470665.
63. Rehagen, S. K. Vestibular Screening in Pediatric Patients with Otitis Media / Rehagen, S. K., Valente, M., & Lieu, J. // *Journal of the American Academy of Audiology*. - 2020. - 31(3), p.p.209–216. <https://doi.org/10.3766/jaaa.18101>
64. Rijk MH, Incidence and management of acute otitis media in adults: a primary care-based cohort study. / Rijk MH, Hulleger S, Schilder AGM, et al. // *Fam Pract* - 2021; 38:448. doi: 10.1093/fampra/cmaa150.
65. Rine RM, Evaluation and treatment of vestibular dysfunction in children. / Rine RM, Wiener-Vacher S. // *NeuroRehabilitation*. – 2013; 32 – p.p.:507–518. doi: 10.3233/NRE-130873.
66. Rosenfeld RM. Clinical practice guideline: otitis media with effusion (update) / RM. Rosenfeld//*Otolaryngol. Head Neck Surg*.- 2016. -154: S1–S41. doi: 10.1177/0194599815623467.
67. Said, E.A. Role of vestibular testing in deciding treatment strategies for children with otitis media with effusion / Said, E.A., Ahmed, M.K., Mohamed, E.S. // *Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci*, - 2015. – 16. – p.p.151–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejenta.2015.05.003>



68. Schilder, A. G. Otitis media. Nature reviews. / Schilder, A. G., Chonmaitree, T., Cripps, A. W., Rosenfeld, R. M., et al // Disease primers. - 2016. - 2(1). – p.p.160-163. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.63>
69. Tymkiv M. Medical microbiology immunology / M. Tymkiv, O. Korniychuk, S. Pavliy, etc. -Vinnitsya: Nova kniga, 2018. – 416.

## SUMMARY

### MULTIFACTORIAL METATYMPANAL MANIFESTATIONS OF NONPUURENT COMPLICATIONS OF ACUTE OTITIS MEDIA (REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)

Pochuieva T., Garyuk G., Lozova I., Merkulov O.

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

Data of otoneurologic, audiologic and vestibulometric research were analyzed in both adult and child patients suffering from acute otitis media with focus on probable spread of inflammatory non-purulent process into inner ear and brain. Combination of available printed data and own research during the 2010-2021 y.y. are presented. Following the analysis of the identified symptoms in the acute stage of otitis media main pathognomonic signs of development of otogenic encephalopathy in kids and adults were defined. Essential attention was paid to comparative analysis of cochleovestibular analyzer state with patients suffering from purulent and viral otitis media, as well as comparison of such state in inflamed ear and in intact side. All analysis were carried based on traditional diagnostics methods which enables medical practitioners to timely diagnose adverse signs of acute otitis media, determine risk level and improve treatment tactics.

**Keywords:** acute otitis media, non-purulent intracranial complications, cochleovestibular disorders.

## РЕЗЮМЕ

### МНОГОФАКТОРНЫЕ МЕТАТИМПАНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА (ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Почуева Т.В., Гарюк Г.И., Лозовая Ю.В., Меркулов А.Ю.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

Проанализированы данные отоневрологического, аудиологического и вестибулометрического исследований у взрослых и детей при остром среднем отите с точки зрения

возможного распространения воспалительного негнойного процесса на внутреннее ухо и головной мозг. Приведены литературные данные и результаты собственных исследований о проявлениях негнойных осложнений острого среднего отита с 2010 по 2021 гг. На основании анализа выявленных симптомов в острый период заболевания средним отитом определены основные патогномоничные признаки развития «отогенной энцефалопатии» как у взрослых, так и у детей. Особое внимание уделено сравнительному анализу состояния кохлео-вестибулярного анализатора при гнойном и вирусном среднем отите как со стороны воспаленного уха, так и на «интактной» стороне. Полученные в результате анализа данные позволят врачам практического звена своевременно выявить неблагоприятные признаки течения острого среднего отита, определить группы риска и корректировать лечебно-диагностическую тактику.

## რეზიუმე

მწვავე შუა ოტიტის არაჩირქოვანი გართულებების მრავალფაქტორული მეტატიმპანური გამოვლინებები (მიმოხილვა და საკუთარი დაკვირვებები)

ტ.პოჩუევა, გ.გარიუკი, ი.ლოზოვია, ა.მერკულოვი

*ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა*

განალიზებულია ოტონევროლოგიური, აუდიოლოგიური და ვესტიბულომეტრიული კვლევების შედეგები ბავშვებსა და მოზარდებში მწვავე შუა ოტიტის დროს ანთებითი არაჩირქოვანი პროცესის შიგნითა ყურსა და თავის ტვინზე შესაძლო გავრცელების თვალსაზრისით.

წარმოდგენილია ლიტერატურის მონაცემები და საკუთარი კვლევების შედეგები მწვავე შუა ოტიტის არაჩირქოვანი გართულებების შესახებ 2010-2021 წწ. პერიოდში. შუა ოტიტის მწვავე პერიოდში გამოვლენილი სიმპტომების ანალიზის საფუძველზე განსაზღვრულია “ოტოგენური ენცეფალოპათიის” განვითარების ძირითადი პათოგენომური ნიშნები მოზარდებსა და ბავშვებში.

განსაკუთრებული ყურადღება გამახვილებულია კოხლეოვესტიბულური ანალიზატორის მდგომარეობის შედარებით ანალიზზე ჩირქოვანი და ვირუსული შუა ოტიტების დროს როგორც ანთების, ასევე “ინტაქტური” ყურის მხარეს. ანალიზის შედეგები პრაქტიკოს ექიმებს მისცემს მწვავე შუა ოტიტის მიმდინარეობის არაკეთილსაიმედო ნიშნების დროული გამოვლენის, რისკის ჯგუფების განსაზღვრის და სამკურნალო-დიაგნოსტიკური ტაქტიკის კორექციის საშუალებას.

## ОЦЕНКА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ДЕТЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, 3D ЦЕФАЛОМЕТРИИ И ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

<sup>1,2</sup>Дахно Л.А., <sup>3</sup>Вышемирская Т.А., <sup>3</sup>Бурлаков П.А., <sup>3</sup>Стороженко К.В., <sup>3</sup>Флис П.С.

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования, Киев;

<sup>2</sup>Центральная лаборатория диагностики головы, Киев; <sup>3</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра ортодонтии и ортопедической стоматологии, Киев, Украина

С момента открытия рентгеновских лучей, стоматологическая радиология играет значимую роль в диагностике и планировании лечения, а также в прогнозировании паттернов роста и развития костных структур черепа у детей.

Хотя традиционные рентгенографические методы такие как периапикальная рентгенография, а также панорамная, боковая и прямая цефалография используются стоматологами всех специальностей уже более века, возникает множество вопросов относительно интерпретации двумерных суммационных рентгенограмм в связи с очевидными ограничениями, такими как увеличение, наложение и искажение изображений. Именно технология конусно-лучевой компьютерной томографии заменяет обычную двумерную визуализацию и широко применяется в стоматологии.

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) - рентгенографический метод получения мультипланарных и 3D изображений структур черепа с целью диагностики и планирования стоматологического лечения. КЛКТ изображения формируются за счёт изотропных вокселей, так что каждый элемент объема (воксель) имеет равные размеры во всех трех ортогональных плоскостях, что, в свою очередь, позволяет получать точные изображения в любом направлении среза, и все необходимые линейные, угловые и объемные измерения [1].

Фундаментальный принцип использования КЛКТ для диагностики и планирования лечения в стоматологии - максимизировать клиническую пользу при минимизации рисков ионизирующего излучения. Известно, что КЛКТ имеет большой диапазон доз облучения, что связано с техническими различиями разных конусно-лучевых компьютерных томографов и протоколов сбора данных. Именно доза облучения приобретает особую значимость при использовании КЛКТ в различных возрастных группах в связи с высоким уровнем биологического риска.

Обоснованными клиническими показаниями для назначения КЛКТ визуализации в ортодонтии являются: оценка нарушений морфологии зубов, ретинированных, дистопированных и эктопированных зубов, включая оценку третьих моляров, особенностей развития, патологии верхнечелюстных синусов и объема дыхательных путей на уровне носа, носоглотки и ротоглотки, оценка возможности внедрения мини имплантатов как дополнительной временной костной опоры, оценка черепно-лицевых деформаций и аномалий, резорбций корней, компактной костной пластинки, 3D цефалометрия, а также планирование и оценка результатов ортогнатической хирургии [2].

КЛКТ полностью оправдана, когда данные томографии приносят пользу пациенту за счет изменения диагностического мышления клинициста, плана и результата лечения в сравнении с решениями, принятыми на основании 2D визуализации.

Следовательно, необходимо найти достоверные и надежные показания, которые позволят выбрать технические

настройки томографа и минимально достаточный объем изображения КЛКТ для диагностики и планирования ортодонтического лечения педиатрического пациента. Существует множество противоречащих друг другу статей, посвященных обоснованности применения КЛКТ в ортодонтии.

Цель исследования определить возможные пути снижения дозы облучения в ортодонтии и обосновать необходимость проведения конусно-лучевой компьютерной томографии, как метода выбора первичного рентгенологического обследования педиатрических ортодонтических пациентов, а также достаточность среднего объема обзора (FOV) КЛКТ для диагностики и цефалометрии.

*Эффективная эквивалентная доза КЛКТ – пути снижения.*

Ионизирующее излучение, каким бы малым оно не было, может вызвать неблагоприятный биологический эффект, а дети более радиочувствительные, чем взрослые. Радиационный канцерогенез имеет стохастический эффект, это означает, что вероятность рака увеличивается с увеличением дозы, однако тяжесть рака не связана с дозой. Текущие протоколы радиационной защиты основаны на линейном непороговом предположении, что даже очень низкие дозы радиации могут вызвать рак [3].

Дети имеют более высокий риск радиационного воздействия ионизирующего излучения по двум причинам: у них более высокая чувствительность клеток и тканей к излучению, чем у взрослых, и у них более продолжительный период жизни, в течение которого могут проявляться радиационно-индуцированные изменения [4,5].

Общеизвестны различия между стоматологической и медицинской рентгенографической визуализацией, в частности тот факт, что эффективная доза КЛКТ меньше, чем при выполнении медицинской КТ [6].

Однако, необходимо принять во внимание, что технические особенности разных аппаратов КЛКТ обуславливают широкий диапазон эффективных доз при исследовании одинакового объема структур черепа. И, хотя основной принцип сбора данных одинаков для каждого конусно-лучевого томографа, при сравнении методов и параметров сбора данных становятся очевидными важные различия. Одним из значимых различий является импульсная или непрерывная экспозиция. Рентгеновские трубки с импульсной экспозицией гарантируют отсутствие излучения между проекциями, т.е. во время перемещения трубки. Технология импульсной экспозиции приводит к значительному снижению дозы облучения, поскольку совокупное время экспозиции значительно меньше собственно времени сканирования. Например, общее время сканирования составляет 20 с, однако каждый импульс экспозиции всего 10 мс, таким образом общее время экспозиции всего 2 с для сканирования двухсот проекций в процессе обследования.

Другие же томографы имеют рентгеновские трубки только с непрерывной экспозицией, т.е. общее время сканирования, например, 20 с является и временем экспозиции, таким образом во время перемещения рентгеновской трубки между проекциями излучение продолжает генерироваться.

Оба типа рентгеновских трубок с импульсной и непрерывной экспозицией, которые используются для получения КЛКТ изображений, чувствительны к эффектам запаздывания детектора, однако импульсные рентгеновские системы демонстрируют улучшенное пространственное разрешение ввиду уменьшенного эффекта движения, т.е. движения гентри во время каждого кадра экспозиция/считывание.

Принимая во внимание, что эффективная доза при проведении компьютерной томографии пропорциональна произведению времени экспозиции и тока трубки (мАс),

с целью минимизации радиационного воздействия ионизирующего излучения на педиатрических пациентов необходимо выбирать КЛКТ томографы с импульсным излучением, тем более что такой тип экспозиции обеспечивает лучшее пространственное разрешение, а значит и чёткость изображения [1].

Дополнительной возможностью для снижения дозы является уменьшение разрешения изображения за счёт увеличения размера вокселя и уменьшения времени сканирования (рис. 1), а также уменьшения количества проекций и мАс (миллиампер-секунда). Однако, существенное изменение этих параметров с целью значительного снижения эффективной дозы может привести к настолько критическому снижению качества изображения, что оно окажется непригодным для поставленной диагностической задачи [7].

File Ty...	Study Date...	Res	FOV	Orientation	KV	mA	Exposure Time
CT	11/19/2020 ...	0.300	85.00	PORTRAIT	120	5	3
CT	9/30/2018 1...	0.200	85.00	PORTRAIT	120	5	6

Рис. 1. Сравнение зависимости времени экспозиции от размера вокселя для импульсного КЛКТ аппарата. Увеличение размера вокселя с 0,2 мм до 0,3 мм приводит к уменьшению времени экспозиции в два раза с 6 с до 3 с

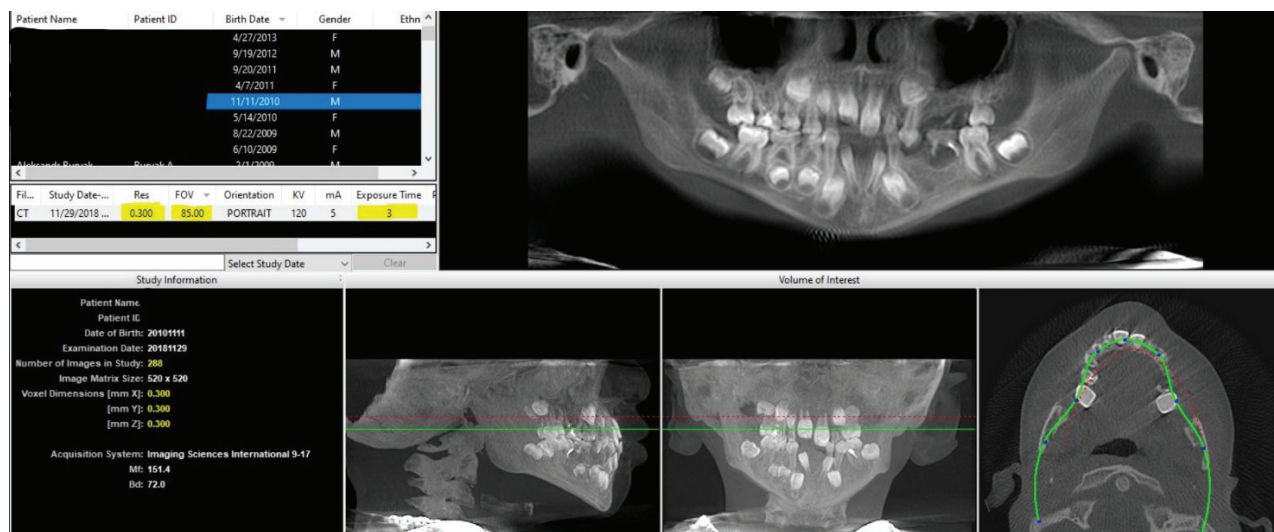


Рис. 2. Реконструированные панорамная, боковая и фронтальная рентгенограммы по данным КЛКТ в режиме сканирования с EDS и FOV - 8,5 см

Чтобы оптимизировать эффективную дозу и использование КЛКТ для оценки педиатрических ортодонтических пациентов, поле обзора должно быть обоснованным, индивидуальным для пациента и соответствующим клиническим показаниям [8].

Необходимо отметить, что КЛКТ ограниченного поля обзора (FOV) сокращает время, необходимое на интерпретацию изображений всего черепа и облегчает орто-

донту диагностическую задачу, поскольку ограниченные объемы КЛКТ не включают области мозгового черепа, которые трудно интерпретировать большинству практикующих стоматологов.

Некоторые томографы имеют режим сканирования с увеличенным диаметром (EDS) за счет использования половинного луча и смещения панели датчика, который позволяет, при всех других равных настройках, получить

отсканированные изображения с большим полем обзора, например диаметр 14 см при высоте 8,5 см. Для ортодонт-ов это весьма значимая возможность с минимальной дозой получить для исследования изображение большей части анатомии лицевого черепа, включая основание черепа, височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) и шейные позвонки, а также реконструировать из этого объема привычные панорамные, боковые и фронтальные рентгенограммы (рис. 2).

Такой объём исследования позволяет ортодонт-у получить не только качественную локальную костную и зубную

диагностику, но и достаточно костных ориентиров для построения основных плоскостей с целью проведения 3D цефалометрии, оценить направление и симметричность развивающихся костных структур, объём верхних дыхательных путей на разных уровнях, оценить прогноз интенсивности костного роста и контролировать развитие зубочелюстной системы. Использование дополнительных программных возможностей сопоставления фотографий лица, DICOM файлов КЛКТ и STL файлов зубных рядов даёт ортодонт-ам неограниченные диагностические и прогностические возможности (рис 3а, б).

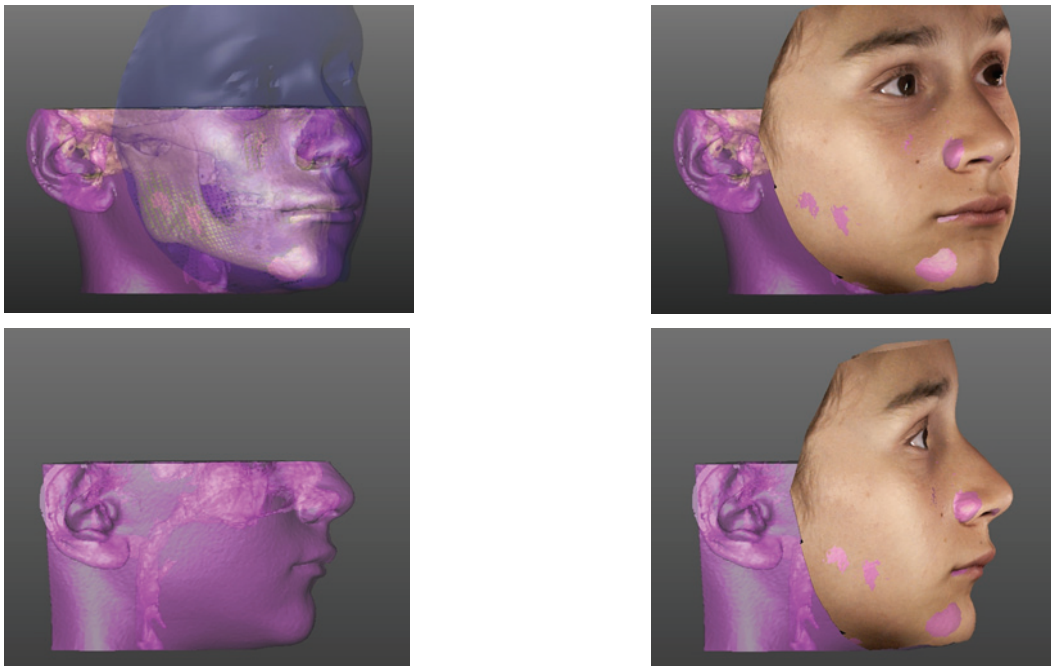


Рис. 3а. 3D реконструкция костных структур, мягких тканей и дыхательных путей по данным КЛКТ FOV. Сопоставление 3D фотографии с реконструированными мягкими тканями демонстрирует возможности проведения цефалометрических анализов по костным и мягкотканым ориентирам с целью планирования и прогноза ортодонтического лечения

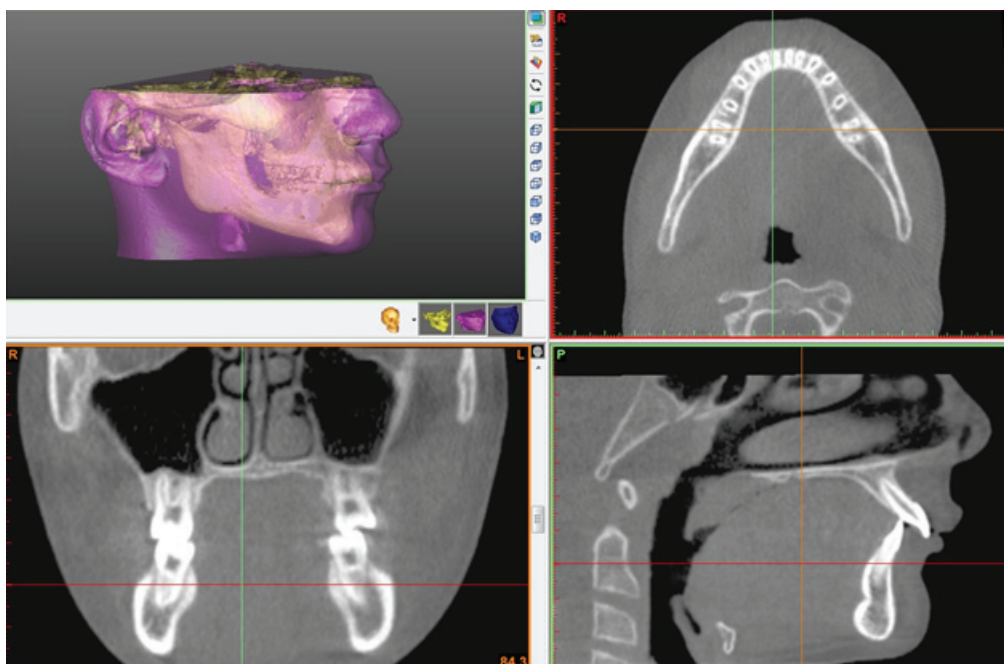


Рис. 3б. Данные КЛКТ исследования FOV. Мультипланарные и 3D реконструкции

Поскольку цель этой статьи оценить целесообразность проведения КЛКТ для диагностики педиатрических ортодонтических пациентов, необходимо принять во внимание, что дети физически меньше взрослых и их радиочувствительные органы (например, щитовидная железа) расположены ближе к области обследования (полю облучения), что приводит к получению более высокой эффективной дозы детьми [8].

Таким образом, риск канцерогенеза и генетических нарушений на единицу дозы облучения у детей выше, чем у взрослых, что требует понимания этого факта врачами и рентгенлаборантами, а также необходимо иметь специальное настраиваемое оборудование для проведения рентгенологического обследования у детей.

Сравнивая абсолютные значения дозы КЛКТ FOV и сумму доз панорамной, боковой и фронтальной цефалометрической визуализации, принятых в ортодонтии как золотой стандарт первичной диагностики (таблица), следует отметить, что любой низкий уровень облучения обуславливает определённый риск возникновения стохастических эффектов, а частота облучения имеет не меньшее значение, чем абсолютная доза. Поскольку диапазон эффективных доз как 2D рентгенограмм, так и КЛКТ лежит в пределах малых доз можно предположить, что проведение трёх 2D рентгенологических исследований в один день (панорамная, боковая и фронтальная рентгенограммы) несет в себе больший риск возникновения стохастических эффектов у индивидуума [3].

Эффективная доза цифровой панорамной рентгенограммы находится в диапазоне 6–50 мкЗв. Эффективная доза цифровой боковой или фронтальной рентгенограммы находится в диапазоне 2–10 мкЗв. Диапазон эффективных доз КЛКТ достаточно большой и составляет 15,3–1025 мкЗв, что зависит от технических характеристик самого аппарата, размера поля обзора (FOV) и возможностей конкретных настроек томографа [2]. Для сравнения: эффективная доза медицинской спиральной компьютерной томографии области черепа составляет 500–2000 мкЗв [6].

Таблица демонстрирует, что сумма доз при выполнении 2D рентгенограмм в трёх проекциях (панорамная, боковая и прямая) и самая низкая доза КЛКТ для некоторых аппаратов в индивидуальных настройках фактически идентичны. Некоторые аппараты КЛКТ способны снижать дозу облучения для педиатрических пациентов, сохраняя при этом оптимальный объем, детализацию и качество изображения.

Всё большая доступность рентгенологических методов медицинской визуализации в ортодонтии приводит к увеличению количества обследований и, как следствие, к увеличению лучевой нагрузки на популяцию. Поскольку для стохастических, вероятностных последствий облучения речь идет не о тяжести поражений у конкретного лица, а о повышении частоты (вероятности) случаев онкологических

заболеваний или генетических дефектов в популяции, в том числе у каждого среднестатистического индивидуума, то, чем больше лучевая нагрузка на популяцию, тем выше вероятность частоты отдаленных последствий.

Принимая во внимание, что дети более чувствительны к ионизирующему излучению, чем взрослые, рекомендуется использовать средства защиты щитовидной железы (свинцовый фартук с воротником), что значительно снижает полученную эффективную дозу и, как правило, является эффективным способом снижения риска воздействия ионизирующего излучения.

*Обоснование КЛКТ среднего объёма визуализации в ортодонтии.*

Общепринятым протоколом первичной и этапной диагностики ортодонтического пациента в части рентгенологических исследований являются 2D рентгенограммы: панорамная, боковая и прямая цефалогаммы. Однако импульсное КЛКТ FOV и в индивидуальных настройках фактически сопоставимо по эффективной дозе лучевой нагрузки для детей и несопоставимо ценно по диагностической и клинической информации.

Исторически и технологически сложилось, что все цефалометрические анализы базируются на данных боковой цефалогаммы черепа. Современное положение технологического прогресса в цифровых дентальных технологиях позволяет объединять и точно сопоставлять разные типы и объемы цифровых данных (фото+DICOM+STL), что даёт возможность использовать средний объем обзора КЛКТ в режиме сканирования с увеличенным диаметром для точной диагностики скелетных и зубоальвеолярных соотношений и деформаций.

Бесспорным и большим преимуществом КЛКТ является, что изображения структур зубов, челюстных костей, ВНЧС, шейных позвонков, дыхательных путей и верхнечелюстных синусов в виде множества трёх ортогональных или переформатированных изображений позволяют провести точную локальную и пространственную диагностику, а объемная 3D визуализация, панорамная, боковая и прямая реконструкции объёма позволяют увидеть и оценить пациента в привычных для ортодонта проекциях. Несколько исследований подтвердили, что панорамные и цефалометрические изображения, созданные из объема КЛКТ, обладают преимуществом устранения увеличения, фантомных изображений, искажений и наложений и эквивалентны традиционной панорамной и цефалометрической рентгенограмме с точки зрения идентификации ориентиров, цефалометрического анализа и общей диагностической ценности [10].

Практикующий стоматолог обязан тщательно рассмотреть потенциальную ценность любого рентгенологического обследования перед его назначением. Этот процесс называется выбором исследования или использованием критериев выбора.

*Таблица. Сравнение эффективной дозы цифровой панорамной рентгенографии, цефалометрической рентгенографии, КЛКТ и медицинской компьютерной томографии (КТ)*

Техника визуализации	Диапазон эффективной дозы (мкЗв)
Панорамная рентгенография	6–50
Цефалометрическая рентгенография (боковая /прямая)	2–10
КЛКТ средний объем FOV	61 - 603
Медицинская КТ черепа	426 - 1410

В каждом клиническом случае ортодонт должен иметь возможность обосновать свой выбор в пользу КЛКТ. КЛКТ может быть оправдана, если традиционные методы визуализации, такие как панорамные и цефалометрические рентгенограммы, не позволяют поставить правильный диагноз или когда КЛКТ положительно влияет на диагностическое мышление врача и способно изменить план лечения [11,12].

После исчерпывающего обзора и оценки литературы многие профессиональные организации опубликовали заявления о своей позиции в отношении КЛКТ у детей и подростков. Европейский многоцентровой и многопрофильный проект DIMTRA опубликовал заявление с консенсусной позицией, призывающей практикующих врачей следовать принципу ALADAIP (As Low as Diagnostically Acceptable being Indication-oriented and Patient-specific) - поддержание эффективной дозы облучения на минимальном диагностически приемлемом уровне с ориентацией на клинические показания индивидуально для пациента [9].

Таким образом, имеется согласованность позиций относительно назначения КЛКТ в ортодонтии, которая заключается в том, что КЛКТ должна быть обоснована в каждом конкретном случае и показана тогда, когда исследование может улучшить диагностику или лечение.

На сегодняшний день трудно оценить точное значение КЛКТ с точки зрения изменения диагностической мысли и исхода ортодонтического лечения, т.к. по сей день нет доказательств, основанных на рандомизированных контролируемых исследованиях.

Большая часть публикаций, посвящённых диагностическим преимуществам КЛКТ в ортодонтии, направлены на трехмерную оценку аномалий количества и положения зубов и оценку их соотношений с другими смежными анатомическими структурами [13,14], а также о значимости КЛКТ в диагностике пациентов с зубочелюстными аномалиями и деформациями, костной патологии ВНЧС [15], obstructивного сонного апноэ, [16]. КЛКТ позволяет оценить краниофациальную анатомию и поперечные размеры верхней челюсти [17], обнаружить случайные находки или патологии, которые не могут быть выявлены с помощью 2D-изображений.

В области радиационной защиты клиницисты любой специальности обязаны следовать основной директиве ALARA (As Low As Reasonably Achievable), сохраняя уровень дозы на «настолько низком уровне насколько разумно возможно». Поскольку КЛКТ становится всё более доступным методом обследования, ортодонтам необходимо руководствоваться принципом ALADAIP, который требует от клиницистов поддерживать уровень эффективной дозы на минимальном диагностически приемлемом уровне, ориентированном на показания и индивидуально для каждого пациента [8].

Распространённая, однако ошибочная практика проведения КЛКТ на любом томографе в стандартных настройках и большого объема (т.е. всего черепа) с целью получения панорамных и цефалометрических изображений не соответствует директиве ALADAIP.

Объем и настройки КЛКТ исследования должны быть пациент-специфическими, т.е. выбраны по строгим клиническим показаниям и должны поддерживать настолько низкий уровень облучения, насколько возможно и диагностически приемлемо. Практикующему ортодонту необходимо знать и уметь использовать все возможности КЛКТ исследования, а не ограничиваться 2D панорамными и цефалометрическими реконструкциями.

**Выводы.** Во всех случаях, когда 2D рентгенографических методов недостаточно для диагностики и лечения ортодонтического пациента, клиницист должен назначить КЛКТ исследование. Если есть польза от КЛКТ данных для пациента с точки зрения диагностики и планирования лечения, то эта польза перевешивает сопутствующие риски. Тем не менее, клиницист должен понимать технические особенности разных томографов и отдавать предпочтение аппаратам с импульсным излучением для проведения КЛКТ исследования, особенно педиатрических пациентов.

КЛКТ исследование должно быть адаптировано к потребностям пациента, необходимо максимально снижать эффективную дозу облучения за счет использования средств защиты и оптимизации экспозиции, а также настройки минимального объема поля обзора (FOV) без потери качества изображения и его диагностической ценности.

Цифровые технологии и программные модули позволяют объединять полученные цифровые данные о пациенте различных объемов визуализации, что позволяет применение КЛКТ среднего объема обзора для цефалометрии ортодонтического педиатрического пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pauwels R, Araki K, Siewerdsen JH, Thongvigitmanee SS. Technical aspects of dental CBCT: state of the art. *Dentomaxillofac Radiol.* 2015;44(1):20140224. doi:10.1259/dmfr.20140224
2. Clinical recommendations regarding use of cone beam computed tomography in orthodontics. Position statement by the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, Volume 116, Issue 2, 238 – 257
3. Hall E., Giaccia A. *Radiobiology for the Radiologist.* 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2006. pp. 135–153.
4. Isaacson K.G., Thom A.R., Atack N.E., Horner K., Whaites E. *Orthodontic Radiographs: Guidelines for the Use of Radiographs in Clinical Orthodontics.* 4th ed. British Orthodontic Society; London, UK: 2015.
5. European Commission [(accessed on 10 August 2019)]. *European Guidelines on Radiation Protection in Dental Radiology.* Radiation Protection 136 Luxembourg; 2004. Available online: <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/136.pdf>.
6. McCollough C.H., Bushberg J.T., Fletcher J.G., Eckel L.J. Answers to Common Questions About the Use and Safety of CT Scans. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90:1380–1392. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.011.
7. Mah J.K., Danforth R.A. Comparative direct dosimetry of cone-beam computed tomography using reduced basis projections. *J. Clin. Orthod. JCO.* 2018;52:173–179.
8. Oenning A.C., Jacobs R., Pauwels R., Stratis A., Hedesiu M., Salmon B. Cone-beam CT in paediatric dentistry: DIMTRA project position statement. *Pediatr. Radiol.* 2018;48:308–316. doi: 10.1007/s00247-017-4012-9.
9. Theodorakou C., Walker A., Horner K., Pauwels R., Bogaerts R., Jacobs R. Estimation of paediatric organ and effective doses from dental cone beam CT using anthropomorphic phantoms. *Br. J. Radiol.* 2012;85:153–160. doi: 10.1259/bjr/19389412.
10. Nasseh I., Jensen D., Noujeim M. Comparison of Me-

- siodistal Root Angulation Measured from Conventional and CBCT Derived Panoramic Radiographs in Orthodontic Patients. *Open Dent. J.* 2017;11:338–349. doi: 10.2174/1874210601711010338.
11. De Grauwe A., Ayaz I., Shujaat S., Dimitrov S., Gbadegbegnon L., Vande Vannet B., Jacobs R. CBCT in orthodontics: A systematic review on justification of CBCT in a paediatric population prior to orthodontic treatment. *Eur. J. Orthod.* 2018 doi: 10.1093/ejo/cjy066.
12. Chinem L.A., Vilella Bde S., Mauricio C.L., Canevaro L.V., Deluiz L.F., Vilella Ode V. Digital orthodontic radiographic set versus cone-beam computed tomography: An evaluation of the effective dose. *Dent. Press J. Orthod.* 2016;21:66–72. doi: 10.1590/2177-6709.21.4.066-072.oar.
13. Scarfe W.C., Azevedo B., Toghiani S., Farman A.G. Cone Beam Computed Tomographic imaging in orthodontics. *Aust. Dent. J.* 2017;62(Suppl. 1):33–50. doi: 10.1111/adj.12479.
14. Eslami E., Barkhordar H., Abramovitch K., Kim J., Masoud M.I. Cone-beam computed tomography vs conventional radiography in visualization of maxillary impacted-canine localization: A systematic review of comparative studies. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2017;151:248–258. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.07.018.
15. Tadinada A., Marczak A., Yadav S., Mukherjee P.M. Applications of Cone Beam Computed Tomography in Orthodontics: A Review. *Turk. J. Orthod.* 2016;29:73–79. doi: 10.5152/Turk-JOrthod.2016.011.
16. Zimmerman J.N., Vora S.R., Pliska B.T. Reliability of upper airway assessment using CBCT. *Eur. J. Orthod.* 2019;41:101–108. doi: 10.1093/ejo/cjy058.
17. Dakhno L., Vyshemyrska T., Flis P., Burlakov P. Comparative transversal evaluation of upper jaw following rapid maxillary expansion in the mixed dentition period. *Cbct analysis. Georgian med news* 2021;(316-317):96-102.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF THE FEASIBILITY OF USING CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY IN CHILDREN FOR DIAGNOSTICS, 3D CEPHALOMETRY AND PLANNING ORTHODONTIC TREATMENT (REVIEW)

<sup>1,2</sup>Dakhno L., <sup>3</sup>Vyshemyrska T., <sup>3</sup>Burlakov P., <sup>3</sup>Storozhenko K., <sup>3</sup>Flis P.

<sup>1</sup>National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; <sup>2</sup>Central laboratory diagnosis of the head, Kyiv; <sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Department of Orthodontics and prosthetic dentistry, Kyiv, Ukraine

Objective diagnostics and orthodontic treatment planning are of paramount importance for both pediatric and adult patients. Traditionally, two-dimensional (2D) X-ray images such as panoramic, lateral and front cephalograms are widely used by orthodontists for diagnostics. However, alongside with 2D images causing a lot of questions, it is usually required to obtain several 2D X-ray images in different views at the same time, which by itself is increasing the radiation dosage and the stochastic effect.

The spread of cone-beam computed tomography (CBCT) to visualize the cranio-maxillofacial area marks a real paradigm

shift from two-dimensional (2D) to three-dimensional (3D) imaging in dentistry.

CBCT with 3D reconstruction and 3D cephalometry capabilities is currently replacing traditional 2D visualization and is becoming widely used in orthodontics. However, full skull volume CBCT should only be used for children with strict clinical indication since growing patients are particularly sensitive to ionizing radiation.

In this review article we consider such questions: what minimal volume of CBCT with minimal effective dosage of radiation is justified for diagnosing of growing patients in orthodontic practice, criteria for the possibility of using medium field of view CBCT with the purpose of cephalometric analysis, as well as outlining advantages and evidence-based indications for CBCT in pediatric orthodontic.

**Keywords:** CBCT on children, cone-beam computed tomography, radiation dose, orthodontic treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ДЕТЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, 3D ЦЕФАЛОМЕТРИИ И ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

<sup>1,2</sup>Дахно Л.А., <sup>3</sup>Вышемирская Т.А., <sup>3</sup>Бурлаков П.А., <sup>3</sup>Стороженко К.В., <sup>3</sup>Флис П.С.

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования, Киев; <sup>2</sup>Центральная лаборатория диагностики головы, Киев; <sup>3</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра ортодонтии и ортопедической стоматологии, Киев, Украина

Объективная диагностика и планирование ортодонтического лечения имеют первостепенное значение как у взрослых, так и у детей. Традиционно, двухмерные (2D) рентгенограммы, такие как панорамная, боковая и прямая цефалогаммы широко используются ортодонтами в диагностических целях. Однако, в некоторых случаях необходимо получить несколько рентгенографических изображений в разных проекциях одномоментно, что, в свою очередь, приводит к увеличению дозы облучения и, соответственно, стохастического эффекта.

Внедрение конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) с целью визуализации черепно-челюстно-лицевой области знаменует собой настоящую смену парадигмы от двухмерной (2D) к трехмерной (3D) визуализации в стоматологии.

КЛКТ с последующей 3D реконструкцией и возможностями 3D цефалометрии заменяет обычную двухмерную визуализацию и широко применяется в ортодонтии. Поскольку растущие пациенты особенно чувствительны к ионизирующему излучению, КЛКТ всего черепа у детей следует назначать лишь некоторым пациентам по строго обоснованным клиническим показаниям.

Авторами рассмотрен вопрос целесообразности применения минимального объема КЛКТ с минимальной эффективной дозой облучения, а также преимущества и доказательные показания КЛКТ в детской ортодонтии.

## რეზიუმე

კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიის გამოყენების მიზანშეწონილობა ბავშვებში დიაგნოსტიკის, 3D ცეფალომეტრიის და ორთოდონტიული მკურნალობისათვის (მიმოხილვა)

<sup>1</sup>ლ. დახნო, <sup>2</sup>ტ. ვიშემირსკაია, <sup>3</sup>პ. ბურლაკოვი, <sup>3</sup>კ.სტოროვენკო, <sup>3</sup>პ. ფლისი

<sup>1</sup>დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი; <sup>2</sup>თავის დიაგნოსტიკის ცენტრალური ლაბორატორია, კიევი; <sup>3</sup>ა.ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ორთოდონტიისა და ორთოპედიული სტომატოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

ობიექტურ დიაგნოსტიკას და ორთოდონტიული მკურნალობის დაგეგმვას პირველხარისხიანი მნიშვნელობა აქვს როგორც მოზრდილებში, ასევე, ბავშვებში. ტრადიციულად, ორგანოზომილებიანი (2D) რენტგენოგრაფიები – როგორც პანორამული, გვერდითი და პირდაპირი ცეფალოგრაფიები – ორთოდონტიის მიერ ფართოდ გამოიყენება სადიაგნოსტიკო მიზნით. თუმცა, ზოგიერთ შემთხვევაში აუცილებელია რამდენიმე

რენტგენოგრაფიული გამოსახულების მიღება ერთ მომენტად, რაც, თავის მხრივ, იწვევს დასხივების დოზის გაზრდას და, შესაბამისად, სტოქასტიკურ ეფექტს.

კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიის დანერგვა ქალაქის-სახის ვიზუალიზაციის მიზნით ნამდვილად წარმოადგენს სტომატოლოგიაში ვიზუალიზაციის პარადიგმის ცვლილებას ორგანოზომილებიანიდან (2D) სამგანზომილებიან (3D).

კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფია შემდგომი 3D რეკონსტრუქციით და 3D ცეფალომეტრიის შესაძლებლობებით შეცვლის ჩვეულებრივ ორგანოზომილებიან ვიზუალიზაციას და ფართოდ გამოიყენება ორთოდონტიაში.

რადგანაც მოზარდი პაციენტები განსაკუთრებით მგრძობიარენი არიან მაიონიზებული გამოსხივების მიმართ, მთელი თავის ქალას კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფია ბავშვებში უნდა დაინიშნოს მხოლოდ მკაცრად დასაბუთებული კლინიკური ჩვენების შემთხვევაში.

ავტორების მიერ განხილულია კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიის მინიმალური მონაცემების გამოყენების მიზანშეწონილობის საკითხი დასხივების მინიმალურად ეფექტური დოზით, ასევე, კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიის უპირატესობანი და მტკიცებითი ჩვენებები ბავშვთა ორთოდონტიაში.

## INTERVENTIONAL COMBINED RADIOFREQUENCY METHOD IN THE TREATMENT OF CHRONIC LUMBOSACRAL RADICULAR PAIN ASSOCIATED WITH MODERATE DISC HERNIATION

<sup>1</sup>Pavlov B., <sup>2</sup>Romanenko V.

<sup>1</sup>NEUROSPINE Limited Liability Company, Kyiv, Ukraine; <sup>2</sup>Vita Medical Clinic, Kyiv, Ukraine

The prevalence of people, suffering from pain in the lower back (LBP) with or without irradiation to the lower extremities in developed countries is similar to the one of a pandemic. It isn't only a serious medical problem, but also a socio-economic one. In the United States and Western Europe, the prevalence of LBP reaches 40–80%, and the annual incidence is 5%. This is the second most frequent reason for visiting a doctor after respiratory diseases, and the third one in terms of the frequency of hospitalizations [1]. In 85% of cases, the cause of LBP is non-specific, in 8% it is caused by tumors, metastases, compression fractures, ankylosing spondylitis, in 7% - spinal stenosis, intervertebral disc degeneration and radiculopathy [1–4]. In more than 50% of patients with LBP, the severity of pain decreases after 1 week, and in 40% of cases, improvement occurs after 8 weeks. The rest of the patients continue to experience pain for more than 6 months. In 70–90% of patients, pain in the lower back recurs after some time [5]. The relation between low back pain and irritation of the intervertebral discs was established by

C.Hirsch and K.Lindblom in 1948 [6,7]. The attempts to eliminate LBP using intradisk procedures continue. M.Van Kleef [8], R., M.Karasek [9] and N.Bogduk [10] used intradiscal radiofrequency heating as a method of disc dereception. One of the methods of thermocoagulation of discs is IDET thermodiscolplasty (intradiscal elektrothermal therapy). The method is based on warming up the disc using an electrothermal catheter, which is inserted into the disc percutaneously through a trocar. In the disc, the catheter is passed in the form of a loop along the inner surface of the lateral and posterior walls of the annulus fibrosus. This significantly increases the area of electrothermal action [11]. The two most probable mechanisms are suggested for the effectiveness of this procedure: thermal denervation (deafferentation) of the disc and thermal restructuring and denaturation of collagen fibers [12,13]. In a healthy intervertebral disc, only the outer layers of the annulus fibrosus receive innervation and vascularization. They are in the area of responsibility of the synvertebral nerve, which is mixed. Intradiscal sensory fibers are



mainly nociceptive [14]. With degeneration of the intervertebral disc, local inflammatory reactions are stimulated. As a result, the cracks of the annulus fibrosus are replaced by granulation tissue with vessels, and nerve fibers grow into deeper layers up to its central sections.

This process is accompanied by an increase in the density of disc innervation [15]. Pulse radiofrequency ablation (PRF) of the posterior spinal root ganglion (DRG) is considered in the spectrum of interventional treatment of radicular pain. The usual, that is, continuous radiofrequency exposure to these structures is unacceptable due to the high risk of deafferentation and motor block development. Thus, the non-destructive technique of pulse neuromodulation is the most attractive for potential use.

This method consists of paraneural placement of an electrode connected to a radio frequency generator. The high-frequency current in the pulse mode leads to a partial disruption of the transmission of the nerve signal. The effect is achieved by acting primarily on the C-fibers responsible for the conduction of the pain impulse [13,16]. This significantly reduces radicular pain as a manifestation of radiculopathy.

Objective - to study the dynamics of pain syndrome and disability in patients who underwent simultaneous combined treatment with the IDET and PRF DRG method for chronic therapeutically resistant lumbosacral radicular pain due to moderate intervertebral disc herniation.

**Material and methods.** A retrospective analysis was carried out of 22 patients (16 men and 6 women) treated at the Neurospine clinic (Kyiv) in the period from 2019 to 2020 for discogenic radicular low back pain. 7 patients were aged 20–40. 9 patients aged 41–60 years, 6 patients over 60 years old (Fig. 1).

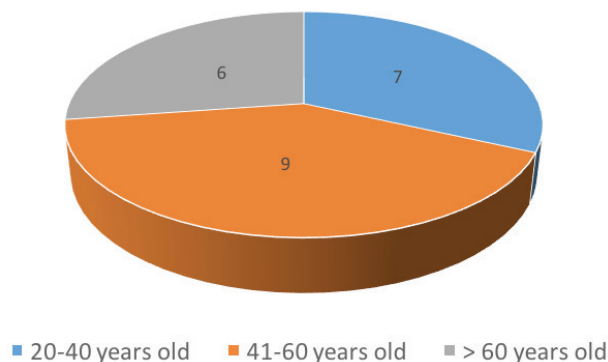


Fig. 1. Patient's distribution by age

Routine examination included dual-plane spondylography and magnetic resonance imaging and neurologic assessment. The inclusion criterion was the presence of therapeutically resistant chronic lumbar discogenic radicular pain: before visiting the clinic patients received drug therapy for at least 12 weeks without any particular effect (Tables 1 and 2).

The Visual Analog Scale (VAS) was used to determine the severity of pain. It is the simplest test for quantifying pain and is a 10 cm straight line segment, the starting point of which corresponds to the absence of pain, and the end point to unbearable pain sensations. For convenience, centimeter marks are applied on the segment. The patient is asked to assess the strength of the pain that he is experiencing during the examination period, in the form of a mark on this segment; comparison of the distances from the beginning of the straight line to the corresponding marks before and after the treatment allows one to assess the dynamics of the patient's perception of his pain sensations. The advantage of the test is its simplicity, clarity, convenience of quantitative analysis; the disadvantage is that its implementation requires a sufficiently developed visual-figurative thinking. The VAS scale was used by us to assess the dynamics of pain syndrome before treatment, immediately after it, 1 and 6 months after the procedure. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (ODI), developed by JC Fairbank et al. in 1980, was used as a tool for assessing patient disability. This questionnaire is rather cumbersome and time consuming to complete. At the same time, it allows you to broader reflect the various spheres of the patient's life. The questionnaire includes 10 sections describing both complaints and violations in various spheres of the subject's life. Each section contains six descriptions of the possible condition of the patient, of which each first is estimated at 0 points, every sixth - at 5 points. The total assessment is made by dividing the sum of the received points in all sections by the maximum possible (50) with the expression of the received indicator as a percentage.

$$\text{ODI} = \left( \frac{\text{sum of points}}{50} \right) \times 100 = \_ \%.$$

We used the ODI questionnaire to assess the patient's disability before surgery, 1 month after treatment and 6 months after treatment.

The study did not include previously operated patients, patients with spinal stenosis, instability of the spinal motion segments, sequestered disc hernias with increasing neurological deficit.

The indication for the operation was the presence of extrusion of the intervertebral disc up to 7 mm, the height of the interver-

Table 1. Severity of pain (VAS) before surgery

Severity of pain (VAS)	Number of patients	Percentage (%)
6	3	13
7	5	24
8	8	36
9	6	27

Table 2. Patient's disability (ODI) before surgery

Disability (ODI)	Number of patients	Percentage (%)
60	6	27
70	9	41
80	7	32

tebral fissure retained at least half, and the presence of no more than two symptomatic discs. Clinical signs of radicular pain are presented by relevant irradiation: along the front surface of the hip and the medial surface of the lower leg - for the L4 root; on the posterolateral surface of the hip, the lateral surface of the leg, the medial edge of the foot up to 1-2 toes - for the L5 root; along the back of the hip and lower leg to the lateral edge of the foot - for the S1 root. All patients had a positive Lasague symptom (straight leg raising test). There were no significant motor and sensory deficits found out. Spinal root interest was confirmed by selective radicular block with 5.0 ml of 0.5% lidocaine solution. Affected intervertebral disc was verified by provocative discography with 30% iohexol solution at a pressure <50 psi (3.4 atm) and a volume of <3 ml. It was done to confirm clinical significance of discogenic pain's source. The procedure of thermodiscolplasty (IDET) underwent 9 (40%) intervertebral discs at the L4-L5 level and 11 (50%) at the L5-S1 level. In 2 (10%) cases, the procedure was performed at both levels. Our proposed technique consists in the simultaneous combined use of IDET and PRF DRG, method is protected by the Patent of Ukraine UA 128574 U (Smolanka et al., 2018). The operation was performed in the following terms. The patient was placed in a prone posi-

tion on an X-ray transparent operating table. Under radiological control, a 17G cannula was inserted from the paravertebral approach into the intervertebral disc using local anesthesia with 5.0 ml of 0.5% lidocaine solution. Provocative discography was performed, while the level of damage and the integrity of the disc ring were clinically confirmed: the positive effect was manifested by provocation of pain following the patient. Then, the electrode with a working tip of 10 to 40 mm in length was inserted into the cannula. The catheter electrode was attached to a radio frequency generator (Radionics RFG 3C Plus). Cosman electrodes and cannulas. Using the tunnel imaging technique, a 22G cannula with a 5 mm working tip was inserted into the intervertebral foramen directly next to the dorsal root ganglion. To prevent motor deficits, testing was carried out in sensory (frequency - 50 Hz, pulse - 1 ms, voltage - 0.4-0.6 V) and motor (frequency - 2 Hz, pulse - 1 ms, voltage - 0.8-1.2 V) mode. During testing, the patient noted paresthesia in the corresponding dermatome, and there was no motor activity. This was an indication of the correct positioning of the electrode. To avoid intrathecal or intravascular positioning of the electrode, 0.5-1.0 ml of an X-ray contrast solution was injected into the cannula in the fluoroscopy mode. The next step was radio-frequency treatment (Fig. 2).

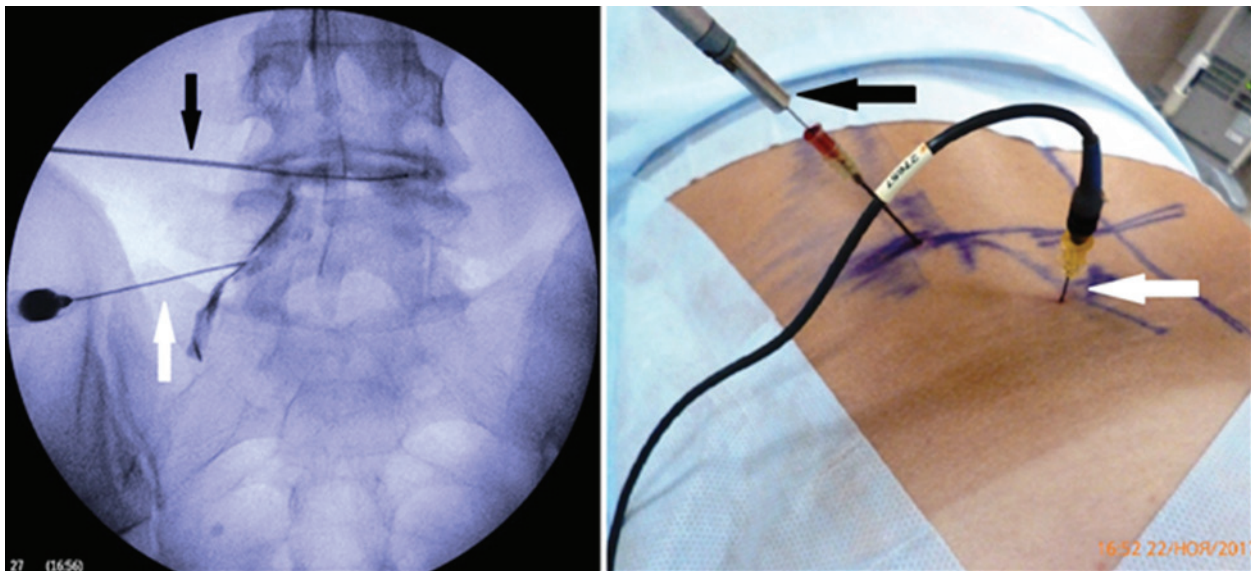


Fig. 2. IDET L4-L5 and PRF DRG L4 (left). Photograph of an intraoperative fluorogram in a AP and the the surgical field (black arrows indicate an intradiscal catheter for thermodiscolplasty, white arrows indicate an electrode for radio frequency pulse ablation of the posterior spinal root ganglion). The traces of X-ray-positive solution for provocative discography are visualized in the intervertebral space. The spinal root is also contrasted

The protocol for its implementation consists of two parts, which were performed simultaneously [17]. The first part is to perform thermodiscolplasty (IDET). A high frequency current (500 kHz) is applied to the intradiscally installed catheter electrode in a continuous mode. In this case, the working part of the catheter is heated in steps: 50° C for 120 s, 55° C for 120 s, 60° C for 120 s and 65° C for 240 s. Thus, thermal modification of collagen fibers and deactivation of nociceptors is achieved. The second part (PRF DRG) was performed in a pulse mode, which, due to the effect primarily on the nerve C-fibers, provides a decrease in the conduction of the pain impulse. Two series of 120 s each were performed, during which the temperature of the electrode tip should not exceed 42°C. Pulses with a frequency of 500 kHz, the duration of each is 2 ms. The operation was completed by removing the electrodes with cannulas and applying an aseptic

dressings for several hours. Post-procedural observation with bed rest lasted 1.0-1.5 h. During this observation, the dynamics of pain syndrome was assessed, general somatic state (blood pressure, pulse, temperature, oxygen saturation) and neurological status (motor and sensory functions in the lower extremities) were monitored. The criteria for the adequacy of the treatment was a decrease in pain by more than two-thirds immediately after the procedure in the absence of motor and sensory deficits of the corresponding root.

**Results and discussion.** Complications during the operations and after them were not observed. A significant analgesic effect was observed immediately, right after the intervention. Most of the patients in the preoperative period characterized pain sensations as "terrible, leading to distress," assessing them by VAS from 6 to 9 (Me=7.77±1.02). And already on the first day af-

ter surgery, the maximum number of patients described pain as “weak but bothering”, corresponding to VAS from 1 to 5 ( $Me = 2.54 \pm 1.01$ ). Often, those uncomfortable feelings were of a myogenic nature, caused by the inevitable trauma of soft tissue during access (Fig. 3).

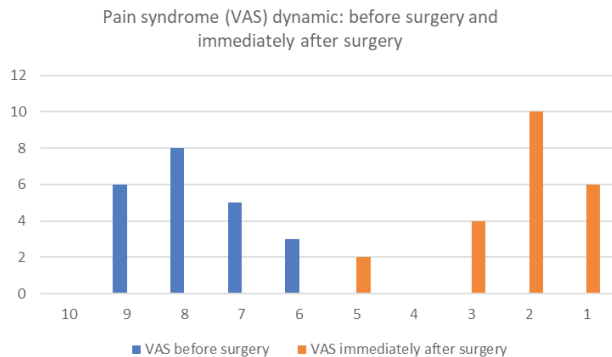


Fig. 3. The severity of pain before and immediately after the operation (visual analog scale VAS, 1987). The abscissa axis is the severity of pain, the ordinate axis is the number of patients

The results of treatment 1 month after the operation testified to the persistence of a tendency towards a decrease in pain syndrome: more than 60% of the operated patients noted an almost complete absence of bothering sensations, and about a third of patients characterized pain as “weak” (VAS  $Me = 2.18 \pm 1.01$ ). A similar pattern persisted for 6 months, after which the subjects rated their pain according to VAS from 1 to 3 ( $Me = 2.0 \pm 0.75$ ) (Fig. 4).

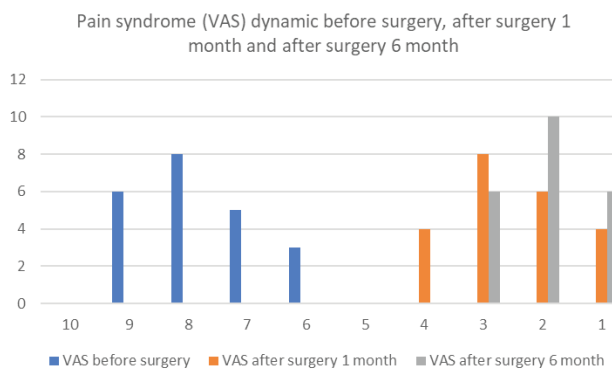


Fig. 4. The severity of pain before surgery and 1 month and 6 months after surgery (visual analog scale VAS, 1987). The abscissa axis is the severity of pain, the ordinate axis is the number of patients

Noteworthy, in our opinion, are the data obtained using the Oswestry Low Back Pain Disability So, before treatment, patients determined their disability in the range from 60 to 80 points according to ODI ( $Me = 70.45 \pm 7.85$ ), which corresponds to a rather low vital energy. And already 1 month after the surgery, most patients could be in an upright position for much longer, which allowed them to take part in public life, as well as take long trips. Many of the patients were able to care for themselves without taking analgesics. A significant part of the subjects noted the normalization of sleep ( $Me ODI = 33.18 \pm 11.29$ ). This trend persisted after 6 months: by the end of our observation period, patients characterized the degree of their social adaptation according to ODI in the range from 20 to 50 points ( $Me = 30.45 \pm 9.98$ ) (Fig. 5).

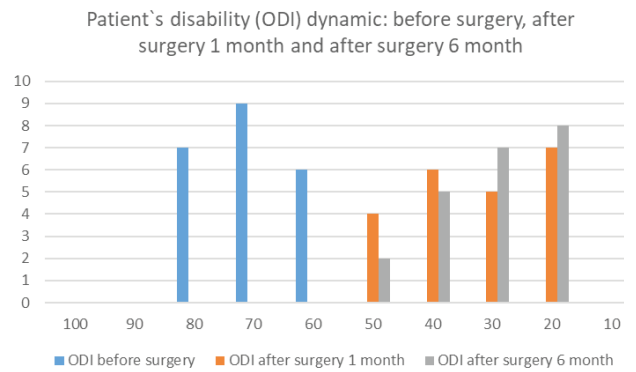


Fig. 5. Dynamics of patient's disability indicators before surgery and 1 month and 6 months after surgery according to ODI (Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, 1980). The abscissa axis is the disability index (%); the ordinate axis is the number of patients

The aim of our study was to improve the results of treatment of patients suffering from therapeutically resistant lumbar radicular pain due to moderate intervertebral disc herniation. Based on this, the working hypothesis was that the proposed combined interventional radiofrequency technique (PRF DRG + IDET) has a sufficient clinical effect in the form of prolonged analgesia and patient's disability reduction. In the early stages, that is, immediately after the treatment, the decrease in pain by VAS is significant ( $p < 0.05$ ) on average by 4 times. A similar picture is recorded 1 month after treatment, the median ( $Me$ ) decreases to almost a minimum. It should also be noted that in the early periods after treatment (1 month) VAS does not have significant differences ( $p = 0.13$ ) with similar indicators immediately after the procedure (Fig. 4). Results similar to ours were obtained by A.Teixeira, M.Grandinson, and ME.Sluijter: using pulsed radiofrequency ablation of the dorsal root ganglion in the lumbar spine, they achieved a significant ( $p < 0.01$ ) reduction in pain from 7.83 to 2.25 according to VAS within 4 weeks [22].

The same picture is presented in the work of SJ.Kim: using PRF DRG, they noted a significant ( $p = 0.033$ ) reduction in pain  $\geq 50\%$  in half of the cases [13]. M.van Kleef et al, using IDET in patients with chronic LBP, report adequate pain relief in 54% of patients within 8 weeks after surgery [8]. At the next stage of this study, it seems appropriate to assess the effectiveness of combined radiofrequency exposure in terms of the patient's social adaptation according to the ODI scale (Fig. 5). As the obtained data show, the procedure significantly improves the social activity of patients in the early stages. This is evidenced by a significant decrease in the ODI index by 2.7 times within a month after treatment ( $p = 0.009$ ). K.van Boxem and his coauthors came to similar conclusions, proclaiming PRF DRG as a valuable option in the treatment of chronic radicular pain [24,25].

At the same time, based on a review of the literature on the interventional treatment of lumbar radicular pain, M.J.DePalma and L.Manchikanti conclude that PRF DRG and IDET are of limited feasibility [26,27].

Y-C. Kim, recognizing the mechanism of action of PRF is not completely clear, nevertheless recommends it for the treatment of radiculopathies and at the same time obtain impressive results: a decrease in pain according to VAS from 9/10 to 5/10 and a significant improvement in the patient's quality of life [11,23].

B. Morlion is skeptical about any intradiscal procedures for the treatment of LBP, and about IDET in particular [29]. The

assessments of the indicators carried out 6 months after the intervention can be conditionally attributed to the long-term results of treatment. Given the peculiarity of chronic pain and the duration of the course of discogenic radiculopathies, these data are of particular interest. According to the information received (Fig. 4), pain sensations 6 months after the procedure continued to remain at a low level. Thus, the obtained analgesic effect was retained for up to six months (VAS  $Me=2.0\pm 0.75$ ). F.M. Philips and C. Lauryssen have achieved impressive results using IDET to treat LBP: pain reduction according to VAS from  $7.4\pm 1.9$  before treatment to  $1.4\pm 1.9$  by the third month after surgery [19].

These numbers largely correlate with our results. This is all the more important because the above authors, like us, carried out multilevel IDET procedures. In a study A.Kircelli and coauthors, the first month after IDET was not convincing enough in terms of pain relief by VAS. However, the six-month results demonstrated a significant ( $p<0.0001$ ) pain regression by 57.39% and an improvement in ODI by 47.16% [18].

Using PRF DRG for the treatment of discogenic lumbosacral radiculitis, T.T. Simopulos achieved a significant analgesic effect (70% reduction in pain intensity) for periods ranging from 3 months to one year (Simopulos et al., 2008).

At the same time, J.W.Geurts and colleagues, presenting a similar methodology, showed no difference in results with the placebo group ( $p = 0.43$ ). His study showed that after 3 months, only 16% of patients were successful with manipulation [20].

Van Boxem confirms the high efficiency of PRF DRG: pain reduction by 50% within 6 months in 22.3% of subjects [24,25,31].

The comparative analysis of the treatment results in terms of the social activity of patients allowed us to establish that the proposed method after 3 months shows high efficiency, since it improves the ODI indicator by 2 times. A similar picture persists after 6 months, which once again emphasizes the high efficiency of radiofrequency interventional treatment. V.Mehta and his colleagues analyzed the results of PRF DRG in patients with radicular pain due to lumbar extrusions in the period from 1 week to 3 months after treatment. Improvement of ODI and VAS indicators was noted at least twofold. The authors explain this fact by the normalization of both peripheral and central sensitization [32]. According to R.Derby and coauthors have found out impressive IDET results were in 62.5% of patients with chronic discogenic pain: the reduction of symptoms according to VAS by 6 months averaged 4.82. These authors emphasize that the correctness of the discography assessment and the operation is largely determined by its effectiveness [9]. M.Karasek and N.Bogduk, having studied the results of the use of IDET, came to the following conclusions: by 6 months after surgery, 60% of patients had a decrease in pain according to VAS by half, and 53% of patients refused to take analgesics and started professional duties [9]. According to K. Thompson, functional improvement after IDET was noted on average by 15.8 points for SF-34. The same results were published by B. Liu and V.Singh. J.S. Saal and J.A.Saal reported a VAS pain reduction six months after IDET, from an average of 6.57 to 3.71. G.B.J.Andersson and S.Ahuja emphasize that 81% of their patients are satisfied with the IDET results, and 61% of patients fully recovered their ability to work [11].

On the other hand, B.J. Freeman and colleagues did not find convincing evidence of an increase in social activity in people with MND. In their study, the following ODI dynamics were observed: from 41.42 on average before IDET to 39.77 6 months after treatment. There was no significant difference in these re-

sults compared with the placebo group (ODI = 40.74 and ODI = 41.58, respectively), which allowed the authors to conclude that this procedure was ineffective [33]. E.Veizi and S.Hayek also consider the benefits of IDET very questionable, criticizing both the selection of patients and controversial evidence of electrothermal effects on the biomaterial of the intervertebral disc [34]. The results of B. Webster and coauthors were also modest: 23% of patients after IDET required surgery, 55% continued to take analgesics, 37% underwent lumbar blockade; only 39% of patients started work. T. Davis also came to the conclusion that IDET was not very effective: six months after the procedure, 97% of patients had lumbar pain, and six patients had to undergo fusion. The analgesic effect was noted only by 39% of patients, while in 29% the intensity of the pain syndrome remained the same, and in 29% it increased. And at the same time, half of the patients are completely satisfied with the treatment result. We did not find convincing evidence of the effectiveness of IDET M.Spruit and W.C.Jackobs, they found that the outcome of the operation varied from complete elimination of pain and functional disorders to a clear increase in these indicators, although on average the severity of the analgesic effect increased significantly ( $p = 0.046$ ) by 6 months after IDET [11]. While recognizing, in general, the positive indicators obtained as a result of our work, the following should be emphasized. Thus, a certain limitation of our study is undoubtedly the presence of a small number of observations (only 22 patients), the absence of a control group, and a relatively short period of retrospective analysis (up to 6 months). At the end of the discussion, it should be emphasized once again that no complications were noted during the manipulations. Complications of interventional radiofrequency procedures are, in fact, extremely rare. Nevertheless, B.J.C. Freeman [33] and A.Kircelli [18] reported about nerve root injuries, discitis, skin inflammations, bladder dysfunctions and even mechanical breakdowns of catheter systems that occurred during IDET.

Also, necrosis of the endplates of the vertebrae due to their thermal damage with an incorrect electrode positioning in the interdisc space was noted. In general, complications with IDET range from 0.2% to 16%, however analysts are skeptical about such a scale, given that studies with high complications are based on subjective data (patient complaints on headache, dysesthesias, increased radicular pain) [19]. There is no information about the side effects of PRF DRG, except for isolated cases of transient dermatomal dysesthesias, which were mentioned by J.W.M. Geurts [20] and S. Marcia [21].

**Conclusion.** The combined simultaneous use of IDET and PRF DRG is an effective and safe treatment for chronic radicular lumbosacral associated with moderate intervertebral disc herniation.

## REFERENCES

1. Chistik T. Low back pain: algorithms for diagnosis and effective treatment. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik [Internet]. 2015 [cited 2018 May 05];3(19):43-45. Russian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41738>
2. Romanenko VI. Clinical profiles of patients with chronic lumbosacral pain syndromes. Trauma. 2016; 17 (2): 78-85. Ukrainian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42591>
3. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. A monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders. Spine (Phila Pa 1976). 1987 Sep;12(7 Suppl): S1-59. Review.

4. Eun IS, Park WW, Suh KT, Kim JI, Lee JS. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. // *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1936-40. doi: 10.1007/s00586-009-1145-z.
5. Povoroznyuk VV. Pain in the lower back. Prevalence, causes, mechanisms of development and diagnostic features. *Bol<sup>o</sup>. Sustavy. Pozvonochnik* [Internet]. 2011 [cited 2018 May 07]; 1 (01): 120-130. Russian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/16182>
6. Hirsch C. An attempt to diagnose the level of disc lesion clinically by disc puncture. // *Acta Orthop.Scand*. 1949;18(1-4):132-140. doi: 10.3109/17453674908988964.
7. Lindblom K. Diagnostic puncture of intervertebral disks in sciatica. // *Acta Orthop Scand*. 1948;17(3-4):231-9. doi: 10.3109/17453674808988943.
8. Van Kleef M, Barendse GAM, Wilmink JT, Lousberg R, Bulstra SK, Weber WEJ, Sluijter ME. Percutaneous intradiscal radiofrequency thermocoagulation in chronic non-specific low back pain. // *Pain Clin* [Internet]. 1996 [cited 2018 May 11];9(3):259-268. Available from: <http://s3.amazonaws.com/publicationslist.org/data/wim.weber/ref-147/PainClinic1996.pdf>
9. Derby R, Eek B, Chen Y, O'neill C, Ryan D. Intradiscal Electrothermal Annuloplasty (IDET): A Novel Approach for Treating Chronic Discogenic Back Pain. // *Neuromodulation*. 2000 Apr;3(2):82-8. doi: 10.1046/j.1525-1403.2000.00082.x.
10. Karasek M, Bogduk N. Twelve-month follow-up of a controlled trial of intradiscal thermal anuloplasty for back pain due to internal disc disruption. // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Oct 15;25(20):2601-7. doi: 10.1097/00007632-200010150-00010..
11. Prodan AI, Kutsenko VA, Kolesnichenko VA. [Intervertebral discs dereception: old idea - new technology]. // *Hirurgiâ pozvonočnika* [Internet]. 2005 [cited 2018 May 07]; (4):55-60. Russian. Available from: <http://www.spinesurgery.ru/jour/article/view/1074/892>
12. Freeman BJ, Walters RM, Moore RJ, Fraser RD. Does intradiscal electrothermal therapy denervate and repair experimentally induced posterolateral annular tears in an animal model? // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Dec 1;28(23):2602-8. doi: 10.1097/01.BRS.0000097889.01759.05.
13. Kim DH, Kim Y-C, Kim K-H. Minimally invasive percutaneous spinal techniques. Elsevier Saunders, Philadelphia PA. 2011.
14. Bogduk N. The innervation of the lumbar spine. // *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983 Apr;8(3):286-93. doi: 10.1097/00007632-198304000-00009.
15. Roberts S, Eisenstein SM, Menage J, Evans EH, Ashton IK. Mechanoreceptors in intervertebral discs. Morphology, distribution, and neuropeptides. // *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995 Dec 15;20(24):2645-51. doi: 10.1097/00007632-199512150-00005.
16. Erdine S, Bilir A, Cosman ER, Cosman ER Jr. Ultrastructural changes in axons following exposure to pulsed radiofrequency fields. // *Pain Pract*. 2009 Nov-Dec;9(6):407-17. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00317.x. Epub 2009 Sep 15. Erratum in: *Pain Pract*. 2010 May-Jun;10(3):264.
17. Smolanka VI., Fedurtsya VM., Pavlov BB. Description to the utility model patent. A method of treating discogenic radiculopathy in the lumbar spine with radiofrequency interventional procedure. UA 128574 U Number: u 2018 03366. Ukrainian. Available from: <https://iprop-ua.com/inv/7z1c1avp/>
18. Kircelli A, Coven I, Cansever T, Sonmez E, Yilmaz C. Patient selection and efficacy of IDET with respect to the Dallas Discogram Score. *Turk. Neurosurg*. 2017; 27(4): 623-30. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.16572-15.1
19. Philips FM, Lauryssen C, editors. *The lumbar intervertebral disc*. NewYork-Stuttgart: Thieme; 2009. 305 p.
20. Geurts JW, van Wijk RM, Wynne HJ, Hammink E, Buskens E, Lousberg R et al. Radiofrequency lesioning of dorsal root ganglia for chronic lumbosacral radicular pain: a randomised, double-blind, controlled trial. // *Lancet*. 2003 Jan 4; 361(9351): 21-6.
21. Marcia S, Saba L, editors. *Radiofrequency treatments on the spine*. Cham, Switzerland: Springer; 2017. 109 p.
22. Teixeira A, Grandinson M, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency for radicular pain due to a herniated intervertebral disc—an initial report. // *Pain Pract*. 2005 Jun; 5(2): 111-5.
23. Kim SJ, Park SJ, Yoon DM, Yoon KB, Kim SH. Predictors of the analgesic efficacy of pulsed radiofrequency treatment in patients with chronic lumbosacral radicular pain: a retrospective observational study. // *Journal of Pain Research*. 2018 Jun 26; 11: 1223-30. DOI: 10.2147/JPR.S164414
24. Van Boxem K, Cheng J, Patijn J, van Kleef M, Lataster A, Mekhail N, Van Zundert J. Lumbosacral radicular pain. // *Pain Practice*. 2010 Jul-Aug; 10(4): 339-58. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00370.x
25. Van Boxem K, Huntoon M, Van Zundert J, Patijn J, van Kleef M, Joosten EA. Pulsed radiofrequency: a review of the basic science as applied to the pathophysiology of radicular pain. // *Reg Anesth Pain Med*. 2014 Mar-Apr; 39(2): 149-59. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000063
26. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM, Bryce DA et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional technique in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. // *Pain Physician*. 2013 Apr; 16(2): 49-283.
27. DePalma MJ, Bhargava A, Slipman CW. A critical appraisal of the evidence for selective nerve root injection in the treatment of lumbosacral radiculopathy. // *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 July; 86(7): 1477-83. DOI: 10.1016/j.apmr.2005.01.006
28. Helm S, Simopoulos TT, Stojanovic M, Abdi S, El Terany MA. Effectiveness of thermal annular procedures in treating discogenic low back pain. // *Pain Physician*. 2017 Sep; 20(6): 447-70.
29. Morlion B. Chronic low back pain: pharmacological, interventional and surgical strategies. // *Nat Rev Neurol*. 2013 Aug; 9(8): 462-73. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.130
30. Simopoulos TT, Kraemer J, Nagda JV, Aner M, Bajwa ZH. Response to pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion and segmental nerves in patients with chronic lumbar radicular pain. // *Pain Physician*. 2008 Mar-Apr; 11(2): 137-44.
31. Van Boxem K, van Bilsen J, de Meij N, Herrler A, Kessels F, van Zundert J, van Kleef M. Pulsed radiofrequency treatment adjacent to the lumbar dorsal root ganglion for the management of lumbosacral radicular syndrome: a clinical audit. // *Pain Med*. 2011 Sep; 12(9): 1322-30. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01202.x
32. Mehta V, Snidvongs S, Ghai B, Langford R, Wodehouse T. Characterization of peripheral and central sensitization after dorsal root ganglion intervention in patients with unilateral lumbosacral radicular pain: a prospective pilot study. // *Br J Anaesth*. 2017 Jun 1; 118(6): 924-31. DOI: 10.1093/bja/aex089
33. Freeman BJ, Mehdian R. Intradiscal electrothermal therapy, percutaneous discectomy, and nucleoplasty: what is the current evidence? // *Curr Pain Headache Rep*. 2008 Jan; 12(1): 14-21. DOI: 10.1007/s11916-008-0004-7
34. Veizi E, Hayek S. Interventional therapies for chronic low back pain. // *Neuromodulation*. 2014 Oct; 17(2): 31-45. DOI: 10.1111/ner.12250

## SUMMARY

### INTERVENTIONAL COMBINED RADIOFREQUENCY METHOD IN THE TREATMENT OF CHRONIC LUMBOSACRAL RADICULAR PAIN ASSOCIATED WITH MODERATE DISC HERNIATION

<sup>1</sup>Pavlov B., <sup>2</sup>Romanenko V.

<sup>1</sup>NEUROSPINE Limited Liability Company, Kyiv, Ukraine; <sup>2</sup>Vita Medical Clinic, Kyiv, Ukraine

Intervertebral disc degeneration often is a cause of low back pain (LBP) and radicular pain even without severe compression of the nerve root by hernial material. Thermocoagulation, or intradiscal electrothermal therapy (IDET) is used for minimally invasive treatment of discogenic pain. Pulsed radiofrequency (PRF) of the dorsal root ganglion (DRG) is used as an interventional method for radicular pain elimination. For the first time we have proposed the simultaneous combined use of these techniques.

Our research's aim - to study the dynamics of pain syndrome and disability in patients undergone simultaneous combined treatment with the IDET and PRF DRG for pain associated with moderate disc herniation without spinal root severe compression, which confirmed motor and sensitive deficit absence.

A retrospective analysis of 22 patients treated at the Neurospine clinic (Kyiv) from 2019 to 2020 was carried out. All patients had degenerative-dystrophic disease of the intervertebral discs L4-L5 and L5-S1 with therapeutically resistant radicular pain. The standard examination included two-plane spondylography and magnetic resonance imaging, as well as an assess-

ment of neurological status. The discogenic origin of pain is confirmed by provocative contrasting discography. The interest of the corresponding spinal root was confirmed by performing selective radicular blockade. The treatment results were assessed using the Numerical rating scale (NRS) and the Oswestry disability index (ODI); statistical processing was carried out using Microsoft Excel and Statistica-10 program tools.

There were no complications detected. All patients noted a significant reduction in pain and decrease of disability: VAS (Me) before treatment =  $7.77 \pm 1.02$ , ODI (Me) before treatment =  $70.45 \pm 7.85$ ; VAS (Me) immediately after surgery =  $2.18 \pm 1.13$ . This trend persisted for six months: VAS (Me) 6 months after surgery =  $2.0 \pm 0.75$ , ODI (Me) 6 months after surgery =  $30.45 \pm 9.98$ .

The simultaneous combined use of IDET and PRF DRG is an effective and safe treatment for therapeutically resistant chronic lumbosacral radicular pain associated with moderate disc herniation.

**Keywords:** lumbar disc herniation; radicular pain; thermocoagulation; pulsed radiofrequency ablation.

## РЕЗЮМЕ

### ЛЕЧЕНИЕ ПОЯСНИЧНЫХ ДИСКОГЕННЫХ РАДИКУЛЯРНЫХ БОЛЕЙ МЕТОДОМ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО КОМБИНИРОВАННОГО РАДИОЧАСТОТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

<sup>1</sup>Павлов Б.Б., <sup>2</sup>Романенко В.И.

<sup>1</sup>Клиника «Нейроспайн», Киев; <sup>2</sup>Клиника «Вита Медикал», Киев, Украина

Дегенерация межпозвоночных дисков часто является причиной боли как в нижней части спины, так и радикулярной. Для малоинвазивного лечения дискогенной боли применяют методику термодископластики или внутридискковой электротермальной терапии (IDET). Пульсовую радиочастотную абляцию (PRF) ганглия заднего спинального корешка (DRG) используют в качестве интервенционного способа купирования радикулярной боли.

Цель исследования - определить динамику болевого синдрома и социальной адаптации у пациентов, прошедших комбинированное лечение методом внутридискковой электротермальной терапии и пульсовой радиочастотной абляции ганглия заднего спинального корешка по поводу хронических дискогенных пояснично-крестцовых радикулопатий.

Проведен ретроспективный анализ 22 пациентов, пролеченных в клинике «Нейроспайн» (Киев) с 2019 по 2020 гг. У всех больных отмечалось дегенеративно-дистрофическое поражение межпозвоночных дисков L4-L5 и L5-S1 с терапевтически резистентной радикулопатией L4, L5, S1 в виде корешковых болей. Стандартное обследование предусматривало проведение спондилографии в двух

проекциях и магнитно-резонансной томографии, а также оценку неврологического статуса. Дискогенный характер боли подтвержден провокативной контрастной дискографией. Заинтересованность соответствующего спинального корешка устанавливали при проведении селективной корешковой блокады. Результаты лечения оценивали по визуально-аналоговой шкале боли (VAS) и индексу нетрудоспособности Освестри (ODI). Статистическая обработка проводилась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica-10.

После проведенного лечения осложнений не выявлено. Все пациенты отмечали достоверное снижение болевого синдрома и улучшение социальной адаптации: VAS (Me) до лечения =  $7,77 \pm 1,02$ , ODI (Me) до лечения =  $70,45 \pm 7,85$ ; VAS (Me) непосредственно после операции =  $2,18 \pm 1,13$ . Указанная тенденция сохранялась в течение полугода: VAS (Me) спустя 6 месяцев после операции =  $2,0 \pm 0,75$ , ODI (Me) спустя 6 месяцев после операции =  $30,45 \pm 9,98$ .

Комбинированное применение IDET и PRF DRG является эффективным и безопасным методом лечения терапевтически резистентных хронических дискогенных пояснично-крестцовых радикулярных болей.

რეზიუმე

წელის დისკოგენური რადიკულური ტკივილის მკურნალობა ინტერვენციული კომბინირებული რადიოსისშირული ზემოქმედების მეთოდით

ბ.პავლოვი, ზ.ვრომანენკო

<sup>1</sup>კლინიკა “ნეიროსპაინი”, კიევი; <sup>2</sup>კლინიკა “ვიტა მედიკალი”, კიევი, უკრაინა

დისკოგენური ტკივილის მცირეინვაზიური მკურნალობისათვის გამოიყენება თერმოდისკოპლასტიკის, ან დისკშიდა ელექტროთერმული თერაპიის მეთოდიკა (IDET). ზურგის ტვინის უკანა ფესვის (DRG) პულსური რადიოსისშირული აბლაცია (PRF) გამოიყენება, როგორც რადიკულური ტკივილის კუპირების ინტერვენციული საშუალება.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტკივილის სინდრომის დინამიკის და სოციალური ადაპტაციის განსაზღვრა პაციენტებში, რომელთაც ქრონიკული დისკოგენური წელ-გავის რადიკულოპათიის გამო ჩატარდა კომბინირებული მკურნალობა დისკშიდა ელექტროთერმული თერაპიის მეთოდით და ზურგის ტვინის უკანა ფესვის პულსური რადიოსისშირული აბლაციით.

ჩატარებულია კლინიკა “ნეიროსპაინში” (კიევი) 2019-2020 წწ. ნამკურნალები 22 პაციენტის რეტროსპექტიული ანალიზი. ყველა პაციენტს აღენიშნა L4-L5

და L5-S1 მალთაშორისი დისკების დეგენერაციულ-დისტროფიული დაზიანება, თერაპიულად რეზისტენტული L4, L5, S1 რადიკულოპათიით ფესვოვანი ტკივილის სახით. სტანდარტული კვლევა გულისხმობდა სპონდილოგრაფიის ჩატარებას ორ პროექციაში და მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიას, ასევე, ნეფროლოგიური სტატუსის შეფასებას. ტკივილის დისკოგენური ხასიათი დადასტურებულია კონტრასტული დისკოგრაფიით. ზურგის ტვინის შესაბამისი ფესვის დაზიანება დადგენილი იყო ფესვის სელექციური ბლოკადის ჩატარების დროს. მკურნალობის შედეგები შეფასდა ტკივილის ვიზუალურ-ანალოგური შკალით (VAS) და ოსვესტრის შრომისუნარობის ინდექსით (ODI). სტატისტიკური დამუშავება ჩატარდა პროგრამით Microsoft Excel და Statistica-10.

ჩატარებული მკურნალობის შემდეგ გართულებები არ გამოვლინდა. ყველა პაციენტი აღნიშნავდა ტკივილის სინდრომის სარწმუნო შემცირებას და სოციალური ადაპტაციის გაუმჯობესებას: VAS (Me) მკურნალობამდე = 7,77±1,02, ODI (Me) მკურნალობამდე = 70,45±7,85; VAS (Me) უშუალოდ მკურნალობის შემდეგ = 2,18±1,13. აღნიშნული ტენდენცია შენარჩუნდა 6 თვის განმავლობაში: VAS (Me) ოპერაციიდან 6 თვის შემდეგ = 2,0±0,75; ODI (Me) ოპერაციიდან 6 თვის შემდეგ = 30,45±9,98.

IDET-ის და PRF DRG-ის კომბინირებული გამოყენება წარმოადგენს თერაპიულად რეზისტენტული ქრონიკული დისკოგენური წელ-გავის რადიკულური ტკივილის მკურნალობის უსაფრთხო მეთოდს.

---

## ENDO-ACAB EARLY POSTOPERATIVE PERIOD RESULTS: ANALYSIS AND COMPARISON

<sup>1</sup>Oniani B., <sup>1</sup>Shaburishvili T., <sup>1</sup>Beselia K., <sup>2</sup>Megreladze I.

<sup>1</sup>Tbilisi Heart and Vascular Clinic; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

Revascularization of left descending coronary artery (LAD) was traditionally performed with coronary artery bypass grafting (CABG) with cardiopulmonary bypass (on-pump) or without it (off-pump). Operation requires full anterior sternotomy. This approach warrants LIMA-LAD anastomosing manually but in the other hand the morbidity associated with cardiopulmonary bypass (CPB) coupled with full-sternotomy make on-pump CABG a very invasive strategy for revascularization of isolated LAD [10]. A less invasive procedure to achieve revascularization of the anterior wall of the left ventricle through LIMA-LAD anastomosing is performed through a left anterior mini thoracotomy. This operation is called minimally invasive direct coronary artery bypass grafting or MIDCAB [10]. MIDCAB is a relatively new intervention [8]. But up-to-date variations of MIDCAB is performed with the endoscopic mobilization of LIMA with three transthoracic ports. Endoscopically mobilized LIMA is

anatomized with LAD with anterior minithoracotomic atraumatic approach. The last operation is called endoscopic atraumatic coronary artery graft (EndoACAB) [6].

MIDCAB is widely discussed in scientific literature. We can name several papers as an example. Sheena G. and Raja S. G. offered a review article about MIDCAB history, technique, indications and contraindications [10]. They also compared the operation with CABG and percutaneous coronary intervention. The authors concluded that MIDCAB surgery is a very attractive operation for revascularization of isolated LAD stenosis as it offers the benefits of the gold standard LIMA to LAD anastomosis accompanied by excellent cosmetics and a rapid recovery. Although, it is a challenging operation with a steep learning curve, it can be performed very elegantly and effectively by highly experienced surgeons. The reported short, mid and long-term outcomes are excellent and validate the safety and efficacy of MIDCAB [10].

Technical considerations of the MIDCAB without cardiopulmonary bypass were also described in the review article provided by R.C. Reddy where the author stated that the renewed interest about the operation exists and also shared his experience in the field [11]. Scientific literature provides not-only technical description of MIDCAB but also comparison of it with other methods of myocardial revascularization. For example, Kedziora et al. provided comparison of early and midterm results of MIDCAB and off-pump CABG. Despite that their research was a small-scale and included only 73 consecutive patients, the authors concluded that despite higher technical difficulty, MIDCAB procedures can be performed with similar safety results as off-pump CABG procedures. No differences in terms of mortality, repeat revascularization or recurrent angina are observed [12]. A systemic review with meta-analysis was done by Deppe et al. aiming to compare MIDCAB with percutaneous coronary intervention (PCI) for single-vessel disease [13]. Analysed postoperative outcomes included major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCEs), all-cause mortality, myocardial infarction and stroke. PCI of the LAD was performed in 60.7% (n = 1751) and MIDCAB in 39.3% of patients (n = 1126). Pooled-effect estimates revealed an increased incidence for MACCEs after PCI 6 months after the procedure. No differences with regard to stroke, myocardial infarction and all-cause mortality were observed between both revascularization strategies. Patients after PCI had a shorter length of hospital stay. In conclusion, the present systematic review underscores the superiority of MIDCAB over PCI for treatment of single-vessel disease of the LAD [13].

To go back to the scope of our paper we would like to focus on the EndoACAB procedure which is considered to be one of the most common operations performed worldwide [5]. Its outcomes are largely discussed by cardiothoracic surgeons and specialists [7]. As far as the operation is the permanent object of interest for healthcare providers [9] it is worth mentioning the outcomes and results of wide scope studies of several cardiothoracic referral centers.

Thomas A. Vassiliades and colleagues studied early and long-term outcomes of EndoACAB based on the experience of Emory University (USA) cardiothoracic department [10]. The authors retrospectively studied medical reports of 607 patients who were operated with EndoACAB [1]. They studied patient characteristics preoperatively, by the end of early postoperative period which was defined as 30 days after operation and long-term outcomes on the basis of 18±16 month observation after operation. Long-term outcome was collected after direct consulting of patients in clinic, or telephoning, or interviewing patients' cardiologist or family doctor. According to this retrospective study the preoperative characteristics of the patients were as follows: mean age: 68.7 ±10.3, female - 23%, male - 77%, smokers - 28.2%, average BMI - 29.76±2.1, diabetes mellitus - 30.6%, arterial hypertension - 44.2%, chronic pulmonary disease - 19.1%, chronic renal disease - 3.1%, peripheral vessel disease - 7.3%, left ventricle mean ejection fraction - 0.48±0.048, myocardial infarction preoperatively - 22.4%, intervention before EndoACAB: percutaneous coronary intervention - 38.9%, CABG - 3.5%. Preoperative LAD lesion type A - 5.4%, type B1 - 16.3%, type B2 - 31.1%, type C - 45.3%. Single vessel disease was present in 81.2%, the rest patients diagnosed with the multiple vessel disease preoperatively (two vessels in 9.6%, three vessels in 5.1%, main left - 4.1%)

Early postoperative characteristics were as follows: mortality - 1% (6 cases), non-fatal myocardial infarction - 1.6%, stroke -

0.6%, haemotransfusion - 10.7%, reoperation due to bleeding - 1.6%, lung atelectasis or infection - 7.4%, drained hydrothorax - 3.6%, pericarditis - 2.1%, wound infection - 0.5%, atrial fibrillation - 19.6%, conversion to middle sternotomy - 3.6%, surgical damage of internal thoracic artery - 1.8%, reintervention with stent insertion - 1.0%, reoperation - 0.5%.

Long-term outcomes were as follows: late mortality - 2%, non-fatal myocardium infarction - 2.1%, stroke - 0.8%, reintervention - 0.4%. Coronarography was done in 354 patients (58.3%) in average of 18±17.1 months after EndoACAB. Conduit patency was assessed with FitzGibbon score: 335 patients had FitzGibbon score A, 12 patients had FitzGibbon score B and in 3 patients occlusion was diagnosed (FitzGibbon O). Five year survival was 92.9%±2.4%.

The authors summarized that EndoACAB procedure offers an appropriate and durable alternative to standard surgical revascularization in selected patients. In addition they stated that the early and mid-term angiographic results are comparable with standard surgical revascularization, with the potential for a shorter hospital length of stay and total recovery time. From the opinion of authors early success depended on careful patient selection and step-wise process of acquiring the necessary skill sets for the procedure.

Alan Soo and colleagues retrospectively studied a database of British cardiothoracic referral hospital [2]. The results encompassed analyzed data of 15 years experience in EndoACAB. The authors studied 475 patients from whom 88.5% were operated with planned, 10.9% urgent and 0.63% emergent indication. Overall mortality was 0.46% (2 patients). One patient was re-operated for bleeding complication (0.2%). Other postoperative complications were: pleural and pericardial effusion requiring drainage, atrioventricular arithmias requiring pacemaker insertion. In 37 patients (7.8%) need in EndoACAB switching to on pump CABG emerged. Its most frequent reasons were damage of internal thoracic artery and severe pleural adhesions. The authors concluded that despite technically difficult operation EndoACAB has few postoperative complications and it can be applied in patients with single LAD lesion or in case of multiple vessel disease where LAD stenting is possible.

Rashmi Yadav and colleagues from Brompton Royal Hospital (London, UK) had published 10 years experience in EndoACAB [3]. They aimed to compare the outcomes of EndoACAB and CABG. In 209 cases outcome of EndoACAB were analysed. Intervention was done on single vessel or multiple vessels with hybrid revascularisation strategy. Mean age of the patients was 61.8±0.73. Mean logistic Euroscore 1.98±0.12. The average length of operation was 242.2±3.63 minutes and post operative length of stay 6.2±0.25 days. There was no mortality in the EndoACAB group. The incidence of reoperation for bleeding was 1.44%, renal impairment 0.48%, wound infection 0.48% and neurological complications 0%. New onset AF occurred in 11.5% of patients. Of these, 44 patients with a mean age of 63.2±1.4 underwent hybrid procedures involving PCI to the circumflex and/or right coronary arteries post-operatively. Satisfactory patency of the LIMA to LAD graft was demonstrated in all cases. There was no mortality, re-exploration for bleeding, neurological complications, renal failure or wound infection in this group. In comparison with a cohort of 100 patients who underwent multi-vessel CABG via sternotomy there was no statistically significant difference in mean logistic Euroscore between the two groups (2.5±0.38 vs 3.1±0.34). Mortality rate in the conventional CABG group was 1%, incidence of reoperation 3%, neurological complication 2%, renal failure 2%, sternal wound



infection 2% and new onset atrial fibrillation 18%. The mean post operative length of stay in the hybrid group was  $7.4 \pm 0.86$  days vs  $9.2 \pm 0.82$  in the conventional. The authors concluded that according to the analysed data EndoACAB may be performed safely with low mortality and morbidity. EndoACAB may form a part of a successful minimally invasive strategy using a hybrid approach to achieve multi-vessel revascularization.

Prof. Stuart J. Head, MD, PhD and colleagues reviewed strategic approaches of coronary artery revascularization [4]. They assumed that despite the longer operation time of robotic-assisted Endo-ACAB the comparison of early postoperative outcomes of Endo-ACAB and traditional CABG is important.

According to the metaanalysis presented by the authors robotic-assisted EndoACAB is a safe operation with only 2.5% risk of urgent intraoperative need of switching from EndoACAB to traditional CABG. Early postoperative evaluation 307 patients revealed that in 95% of those 199 patients who had undergone coronarography the LIMA-LAD anastomosis patency was excellent. Long-term observation showed that patency of LIMA-LAD anastomosis after 8 years period was between 92-97%.

EndoACAB was performed in "Tbilisi Heart and Vascular Clinic" for the first time in Georgia in November, 2015. The operation was a novelty for Georgian scientific and medical society therefore it was interesting to analyze and share its results for open publishing. Therefore we planned a retrospective study to reveal preoperative characteristics of the patients as well as intraoperative and early postoperative complications of the patients who underwent EndoACAB. Early postoperative complications were studied in 30 days after operation. We also were interested to compare our mortality rate and complications associated with surgery with the same indices of international centers.

**Material and methods.** For this reason we retrospectively studied case reports of all patients who underwent EndoACAB alone or with hybrid revascularization strategy from November 2015 till November 2017. Totally 162 patients were studied.

We focused on following measures: 1) patient characteristics preoperatively: Age, gender, BMI, smoking status, presence of diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary diseases, peripheral vessel disease, ventricular function, presence of myocardial infarction preoperatively. 2) intraoperative complications: Intraoperative mortality, ventricular fibrillation, urgency for changing operation from Endo-ACAB to CABG. 3) early post-operative complications: Intensity of pain, hospitalization days, wound infection, CNS complications, pneumonia, ventricular fibrillation and in-hospital mortality. Early postoperative period was defined as 30 days after operation. Intensity of pain was measured with 10 score system. We compared our mortality rate, surgery associated complications like reoperation due to bleeding, conversion to middle sternotomy and surgical damage of internal thoracic artery to similar indices from studies published by Vassiliades, Soo and Rashmi [1-3]. The results were statistically proven by statistical hypothesis testing system – confidence interval 95% (CI 95%).

**Results and discussion.** Endo-ACAB was performed in 162 cases, 122 men and 40 women (female/male ratio 0,33). Mean age of the patients  $64,3 \pm 5$  years. Mean BMI was  $25 \pm 2.8$ . Among patients 55% were smokers. The lethal outcome in early postoperative period was detected in 2 patients (1,2%).

In Endo-ACAB group single vessel grafting was made in 65 cases (40%) and in 97 cases (60%) hybrid revascularization strategy was applied. None of the patients had myocardial infarction preoperatively.

Regarding other patient characteristics in Endo-ACAB group all patients had arterial hypertension: arterial hypertension grade 1 in 7%, arterial hypertension grade 2 in 30%, arterial hypertension grade 3 in 63%, chronic obstructive pulmonary disease was present in 12%, peripheral vessel disease in 7%. Mean ejection fraction was  $-45,8\% \pm 3,4\%$ , diabetes mellitus was present in 32%, presence of myocardial infarction preoperatively – 0%.

No intraoperative mortality was detected. Intraoperative switch from Endo-ACAB to CABG was made in 3 cases (2,5%): in 2 cases because of diffuse pleural adhesion and in one case due to ventricular fibrillation. Surgical damage of internal thoracic artery was seen in 2 cases (1,2%).

Early postoperative characteristics were as follows: intensity of pain was  $6 \pm 1$  points out on 10 point scoring system, hemotransfusion was done in 3%, hydrothorax was detected in 7,5%, haemothorax – 1,2%, no surgical wound infection or stroke, no pericarditis was detected, no reoperation due to bleeding was seen. Other postoperative complications were pneumonia - 1 case (0,6%), atrial fibrillation and flutter - 3 cases (1,9%). Mean days of hospital stay was  $4,8 \text{ days} \pm 1,2$ . Lethal outcome was seen in 2 patients (1,2%).

We compared our mortality rate with lethal outcome reported by Vassiliades et al, Soo et al and Rashmi. We have not found statistically significant difference between our mortality rate and results of these large-scale research done in state of the art referral centers. As for the surgery associated complications there was no statistically proven difference in reoperation due to bleeding in our patients from the same results of these authors. As for intraoperative urgency of conversion to middle sternotomy we and Vassiliades had the same results, but Soo reported significantly higher numbers and Rashmi reported significantly lower numbers. Surgical damage of internal thoracic artery was reported by Vassiliades et al and our group. No statistically significant difference in this number was seen in these two studies.

All authors were reporting postoperative complications such as stroke, atrial fibrillation, wound infection and hydro- or haemothorax. We also focused on rare complications which were presented only in single studies. For example only Vassiliades et al reported cases of non-fatal myocardial infarction postoperatively, need for reintervention with stent insertion and lung atelectasis or infarction. Only Soo et al reported cases of severe arrhythmias where pacemaker was inserted. We reported cases of pneumonia which were not reported in other studies. The most frequent complication documented in our clinic was hydrothorax which was successfully treated.

**Conclusion.** According to our data Endo-ACAB with or without hybrid revascularization strategy is successfully performed in our clinic. No intraoperative mortality was documented. Our early mortality rate has no statistically proven difference from other studies. We also analyzed surgery associated complications and the results were excellent. The operation is having few postoperative complications, the most frequent of which is hydrothorax which is treatable condition. Therefore, we assume that the operation with its postoperative period is successful.

## REFERENCES

1. Long-Term Results of the Endoscopic Atraumatic Coronary Artery Bypass. Thomas A. Vassiliades, Jr, MD, V. Seenu Reddy, MD, John D. Puskas, MD, Robert A. Guyton, MD. Division of Cardiothoracic Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia. // *Ann Thorac Surg.* 2007; 83:985.

2. 15 years of experience of EndoACAB: a single center experience of tertiary referral center. Alan Soo, Richard Trimlett, [...], Anthony de Souza. // Journal of Cardiothoracic Surgery. 2015.
3. 10 years of experience of endoscopic atraumatic coronary artery bypass surgery: Is hybrid revascularization a viable alternative? Rashmi Jadav, Sophie Doran. ISMICS electronic library. Eposter. UK. London. 2011
4. Current Practice of State of the Art Surgical Coronary Revascularization. Stuart J. Head MD, PhD, Milan Milojevic, David P. Taggart, John D. Puskas. // Circulation. 136:1331-1345. Originally published 3 oct, 2017.
5. Fifty years of coronary artery bypass grafting. Ludovic Melly, Gianluca Torregrossa, Tiothy Lee, Lean-Luc Jansens, John D. Puskas. // Journal of thoracic diseases, 2018
6. Coronary Care Manual. Chapter 59. Thompson, Peter L. 2010.
7. How to Perform a MIDCAB Procedure Step-by-Step in Single Vessel, Kotowicz V, Postatini R, Fortunato G, Battellini R. Disease. Ctsnet, July 2018.
8. Trends in Guided Driven Revascularization in Diabetic Patients with Multivessel Coronary Heart Disease. Umme Rumana, Richard Kones, Montather O Taheer, Mohamed Elsayed, Craig W Johnson. J Cardiovasc Dev Dis. November 2018.
9. The History of Cardiothoracic Surgery at Amory University. Robert A. Guyton MD, Vinod H. Thourani MD. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, Elsevier. Autumn 2016.
10. Minimally invasive direct coronary artery bypass (MID-CAB) grafting. Review Article. Sheena Garg, Shahzad G. Raja. AME Med J.2020; 5:19.
11. Minimally invasive direct coronary artery bypass: technical considerations. Review Article. Ramachandra C Reddy. Semin Thorac Cardiovasc Surg. Autumn 2011;23(3):216-9. doi: 10.1053/j.semtcvs.2011.08.011
12. Minimally invasive coronary artery bypass as a safe method of surgical revascularization. The step towards hybrid procedures. Review. Jacek Piątek, Anna Kędziora, Janusz Konstanty-Kalandyć, Grzegorz Kielbasa, Marta Olszewska, Krzysztof Wróbel, Bryan HyoChan Song, Tomasz Darocha, Marcin Wrózek, Bogusław Kapelak. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Mar;47(3):397-406; discussion 406. doi: 10.1093/ejcts/ezu285. Epub 2014 Aug 6.
13. Minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for single-vessel disease: a meta-analysis of 2885 patients. Antje-Christin Deppe, Oliver J Liakopoulos, Elmar W Kuhn, Ingo Slottosch, Maximilian Scherner, Yeong-Hoon Choi, Parwis B Rahmanian, Thorsten Wahlers. PMID: 25100715 DOI: 10.1093/ejcts/ezu285

## SUMMARY

### ENDO-ACAB EARLY POSTOPERATIVE PERIOD RESULTS: ANALYSIS AND COMPARISON

<sup>1</sup>Oniani B., <sup>1</sup>Shaburishvili T., <sup>1</sup>Beselia K., <sup>2</sup>Megreladze I.

<sup>1</sup>Tbilisi Heart and Vascular Clinic; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

Endoscopic atraumatic coronary artery bypass grafting (Endo-ACAB) is a novel approach in the treatment of ischemic heart disease compared to traditional coronary artery bypass grafting (CABG). Analyzing the early and late outcome of EndoACAB

is very important. EndoACAB was performed in “Tbilisi Heart and Vascular Clinic” for the first time in Georgia in 2015.

The study aim was to analyze early postoperative period results and compare them with the research carried out at some leading international cardiothoracic centers. 162 patients underwent EndoACAB in 2015-2017. We studied preoperative and intraoperative characteristics of patients as well as early postoperative outcome. No intraoperative mortality was detected. Lethal outcome in early postoperative period was seen in 1,2%. Intraoperative switch from Endo-ACAB to CABG was seen in 2,5%. Pneumonia was diagnosed in 0,6%, atrial fibrillation and flutter - 1,9%, no surgical wound infection nor stroke was detected. mean days of hospital stay was 4,8 days±1.2.

There was no statistically significant difference in our results and mortality rate compared to the results of foreign referral centers. We assume that EndoACAB which is a novelty for Georgian medical society is successfully implemented and its early outcome is the same as operations performed in leading international centers.

**Keywords:** EndoACAB, coronary artery bypass grafting,

## РЕЗЮМЕ

### РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИИНВАЗИВНОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: АНАЛИЗ И СРАВНЕНИЕ

<sup>1</sup>Онiani Б.Г., <sup>1</sup>Шабуршвили Т.Ш., <sup>1</sup>Беселия К.В.,  
<sup>2</sup>Мегреладзе И.И.

<sup>1</sup>Тбилисская клиника сердца и кровеносных сосудов; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Эндоскопическое малотравматичное шунтирование коронарных сосудов (Endo-ACAB) при лечении ишемической болезни сердца является более новым подходом в сравнении с традиционным шунтированием коронарных артерий (CABG). В 2015 г. в «Тбилисской клинике сердца и кровеносных сосудов» в Грузии впервые проведена Endo-ACAB операция.

Целью исследования явилось сравнение полученных в нашей клинике ранних постоперационных результатов с таковыми ведущих международных кардиоторакальных центров.

В 2015-2017 гг. Endo-ACAB операция проведена 162 пациентам. Изучены предоперационные, интраоперационные и ранние постоперационные характеристики пациентов. В раннем постоперационном периоде летальный исход зафиксирован в двух случаях: итоговая летальность составила 1,2%. Интраоперационная смертность не выявлена. Интраоперационно необходимость переключения работающего сердца с Endo-ACAB на CABG выявлена в 2,5% случаев, пневмония - в 0,6% случаев, фибрилляция предсердий – в 1,9%, случаев инсульта и инфекций хирургических ран не выявлено. Количество дней нахождения в госпитале, в среднем, составило 4,8±1,2 дн. Полученные авторами результаты статистически не отличаются от таковых международных реферальных центров. На основании суммирования полученных результатов делается вывод, что операция Endo-ACAB успешно внедрена в кардио-хирургическую практику в Грузии и показала положительные результаты.

## რეზიუმე

Endo-ACAB-ის ადრეული პოსტოპერაციული პერიოდის შედეგების ანალიზი და შედარება საერთაშორისო კარდიოქირურგიული ცენტრების მონაცემებთან

ბ. ონიანი,<sup>1</sup> თ. შაბურიშვილი,<sup>1</sup> კ. ბესელია,<sup>2</sup> ი. მეგრელაძე

<sup>1</sup>თბილისის გულისა და სისხლძარღვთა კლინიკა; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

გულის იშემიური დაავადების მკურნალობაში ენდოსკოპიური ატრავმული კორონარული არტერიის შუნტირება (Endo-ACAB) ახალი მიდგომა ტრადიციულ კორონარულ არტერიების შუნტირებასთან შედარებით (CABG). აქტუალურია მისი ადრეული და შორეული შედეგების ანალიზი. „თბილისის გულისა და სისხლძარღვთა კლინიკაში“ 2015 წელს საქართველოში პირველად შესრულდა Endo-ACAB-ის ოპერაცია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადრეული პოსტოპერაციული პერიოდის მახასიათებლების და შედეგების შედარება ზოგიერთი წამყვანი საერთაშორისო კარდიოთორაკალური ცენტრის შედეგებთან.

2015-2017 წწ. ჩვენს კლინიკაში Endo-ACAB-ის ოპერაცია ჩატარდა 162 პაციენტს. შესწავლილია პაციენტთა წინასაოპერაციო, ინტრაოპერაციული და ადრეული პოსტოპერაციული მახასიათებლები. ინტრაოპერაციული სიკვდილობა არ გამოვლინდა. ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში ლეტალურად დასრულდა 2 შემთხვევა. ჯამურმა ლეტალობამ შეადგინა 1.2%. Endo-ACAB-დან CABG-ზე გულის ინტრაოპერაციული გადართვის აუცილებლობა აღმოჩნდა 2.5%-ში. პნევმონია განვითარდა 0.6%-ში, წინაგულების ფიბრილაცია - 1.9%-ში, ინსულტი და ქირურგიული ჭრილობის ინფექცია არ განვითარებულა. პოსპიტალ-ში დაყოვნების დღეებმა, საშუალოდ, შეადგინა 4.8±1.2. მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად არ განსხვავდება ზოგიერთი საერთაშორისო რეფერალური ცენტრის მონაცემებისგან. შედეგების შეჯამების საფუძველზე გამოტანილია დასკვნა, რომ Endo-ACAB-ის ოპერაცია, რომელიც წარმოადგენს სიახლეს საქართველოს სამედიცინო საზოგადოებისათვის, წარმატებით დაინერგა და აქვს ისეთივე გამოსავალი, როგორც წამყვანი საერთაშორისო კარდიოქირურგიული ცენტრებს.

## CORRELATION OF THERMAL PAIN PERCEPTION AND HOSTILITY IN MALES AND FEMALES DURING PHYSIOLOGIC STARVATION

Gvasalia T., Kvachadze I., Giorgobiani T.

Tbilisi State Medical University, Department of Physiology, Georgia

The phenomenon of pain remains one of the most important challenges in medicine and biology, which often causes disability in humans and worsens the quality of life [3]. The pain is a variable, subjective experience, and it is impossible to fully understand it without getting to know the physiological mechanisms beyond sensory damage of the tissues [20]. There are some gender differences in pain perception, particularly, females tend to be more sensitive towards experimental pain [4,8,10]. Interestingly, the observed data is consistent for males throughout life, but as for females, parameters vary according to the age and ovarian-menstrual cycle (OMC) phases.

The women and men also differ in responses to the pain. For example, females use analgesic agents and visit physicians more frequently than males [7]. The intensity of pharmacological effect is also different. As the research data suggests, side effects are much more common in male patients [16,17,19]. Psychosocial factors, such as socially acquired role and actions are essential for determining how the individual will respond to the pain according to sex [5]. Therefore, understanding the principles and challenges of physiologic and psychosocial mechanisms in pain perception can be valuable for managing pain and chronic conditions associated with it.

Pain, cold and heat are distinct sensations, but it is proposed

that pain and thermoregulation can be related to one other because of proximity between thermal and nociceptive pathways in central and peripheral neural systems [9,16].

The bodies of peripheral sensory neurons are located in posterior roots and trigeminal ganglion and determine the initiation of action potential by pseudo-unipolar axons.

Cold perception is essential for survival. Extreme cold, as painful sensation activates protective mechanisms. Cold perception depends on specialized peripheral sensory neurons, which sense the temperature with free nerve endings. Special ion channels are described, which get activated when the temperature decreases [9]. Activation of these channels results in membrane depolarizations, origination of action potential and perception of pain by the neural system.

Extreme cold is perceived as pain, because drop in temperature below 20°C causes irreversible damage of the tissues.

Since it is crucial to find the link between pain perception and psycho-emotional condition of participants involved in experimental studies, testing them using Buss-Durkee questionnaire is suggested [6]. Data shows that in people with expressed hostility, tolerance to the pain and pain-threshold are low and the pain itself, is thought to be the direct cause of aggression [2]. On the other hand, in studies performed in 2010, high intensity

of hostility, irritability and aggression are detected in patients characterized with high threshold of pain tolerance [1,15,17]. Aggression alters some functions of autonomic nervous system- increases the heart rate and blood pressure. To confirm that aggression and autonomic functions are linked, an experiment was carried out that showed that while playing video games involving fighting/aggressive actions, heightened emotions were detected [23].

According to some expert opinion, females experience negative emotions like pain-related fear [12,13,14], pain-related anxiety [21,23] and depression more often than males. These emotions play a significant role in determining sexual differences in pain perception. Some hypotheses suggest that psychological condition and anxiety disorder [23] in women, which in turn warrants more frequent hospital visits, is the reason why women are thought to have lower pain tolerance and increased sensitivity to pain.

Imaging tools, particularly, Magnetic-Resonance Imaging (MRI), allow researchers to detect the effect of negative emotions on brain functioning. According to the data, periaqueductal grey matter, amygdala, and insula play essential role in formation of pain and negative emotions.

Our study aims to assess correlation between pain perception and indices of hostility in males and females (in the follicular phase of OMC cycle).

**Material and methods.** The sample of this study included volunteer students, ages 18 to 23. The main selection criterium for participants was their health state; Those without chronic pain, excess body weight (assessed by BMI), cardiovascular, respiratory, endocrine, etc. disorders were selected for participation in the study. Prior to the start of the study, participants were given information about their rights and written informed consent was obtained. Participants were informed that they could refuse to take part in the study at any stage. All procedures and protocol of the study were approved by Tbilisi State Medical University Biomedical Research Committee. The study was conducted in compliance with all requirements and regulations of International Pain Association for biomedical observation and experiments.

Ovarian-menstrual cycle of the women participating in the research were evaluated using relevant questionnaires. All experiments were performed in the follicular phase of menstrual cycle (7-11 days of the cycle).

At this stage, study was conducted in starvation state- 10-12 hours after the last meal.

The study was performed in isolated, sound-proof space. The proband (subject under observation/study) was placed in a com-

fortable armchair. The duration of the study was approximately 1-1.5 hours. The height, weight, blood pressure, body mass index (BMI) and other measurements were recorded prior to the commencement of the study.

**Physiological Procedures:** Thermal pain sensitivity was assessed using computer-controlled tool Pain & Sensory Evaluation combined system PATHWAY (Medoc, LTD, Ramat Yishai, Israel), using which probands were given hot/cold stimuli; Simultaneously, thermal sensitivity and pain threshold were detected. 30x30 flat probe was fixed at the palm of subject with the rubber. The intensity from the baseline (comfort) temperature 32C, was getting increased by 1C in a second, until proband hit the button for detecting heat/cold threshold and tolerance. The maximal temperature was +55C, while the minimal was equal to 0C (to prevent tissue damage). The subjects of study were given stimuli in the following sequence – four episodes for detecting cold sensitivity, three episodes – for threshold to cold pain and three- for heat pain threshold. Instruction of the procedure mentioned above was given to probands prior to the experiment.

For assessing psychological (psychophysiological) condition of the study probands Buss-Durkee questionnaire was used, which was created in 1957 by American psychologist A.Buss and A.Durkee. The questionnaire aims to evaluate aggression and hostility. The questions of the test first were designed to distinguish aggression from hostility. Hostility- as a secure verbal reaction, which assists negative emotions and negative thoughts about people and actions; Aggression- as a response, that can sometimes be harmful. Later, these parameters were further subdivided – hostility into two subdivisions (suspicion, resentment) and aggression into 5 subcategories (assault, verbal aggression, irritation, negativism).

Currently, the questionnaire consists of 75 “yes” or “no” type of questions and is designed for adults and adolescents above the age of 15. The questionnaire is widely used as a psycho-diagnostic tool in European countries, for example, in Netherlands and is acknowledged by Netherlands Tests Affair Committee-COMAT (Bohn Stafleu Van Loghum , Buss-Durkee Hostility Inventory-Dutch BDHI-D).

**Results and discussion.** The results presented in the study of heat/cold pain threshold and heat/cold sensitivity were divided into 3 groups, according to the low, medium, and high temperature in females (Table 1) and males (Table 2).The data coincides with the earlier parameters, where in females threshold for cold/heat sensitivity in lower than in males and where the females are more sensitive to the pain induced by heat and cold than males [26].

Table 1. Distribution of thermal sensitivity and threshold in women

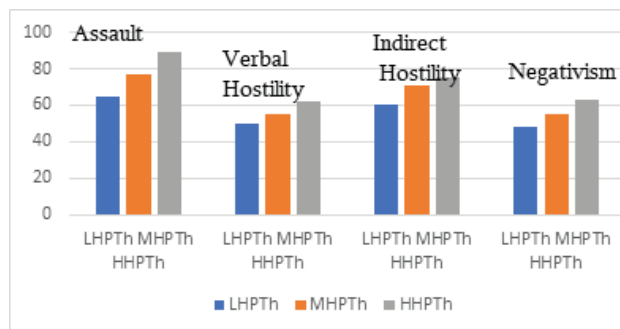
	Low Temperature (°C)	Medium Temperature (°C)	High Temperature (°C)
Cold Sensitivity Threshold	20,5-22,8	22,9-25,4	25,5-27,8
Heat Sensitivity Threshold	32,8-35,1	35,2-37,6	37,7-41
Cold-induced pain threshold	2,5-7,6	7,7-14,2	14,3-20,7
Heat-induced pain threshold	36-41,5	41,6-46,2	46,3-50,8

Table 2. Distribution of thermal sensitivity and threshold in women

	Low Temperature (°C)	Medium Temperature (°C)	High Temperature (°C)
Cold Sensitivity Threshold	22,3-24	24,6-26,8	26,9-29,2
Heat Sensitivity Threshold	34-36,7	36,7-38,9	39,2-41,3
Cold-induced pain threshold	1,7-8,2	7,9-14,8	14,8-21,8
Heat-induced pain threshold	38-41,6	42,8-47,5	47,6-52,1

The data was analyzed using STATA software. Analysis of Variance (ANOVA) test was used to derive correlations. The results are deemed to be significant when  $P < 0.05$  and  $F > 1$ .

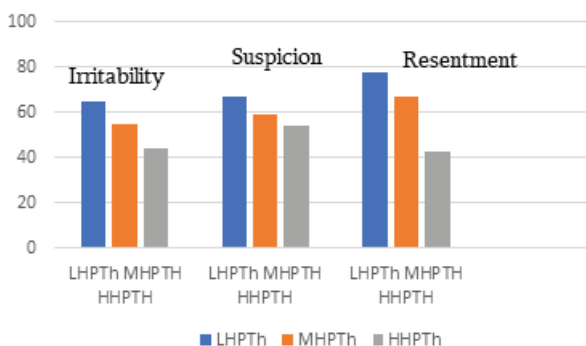
According to the data, in females significant positive correlation was noted between heat-induced pain and assault ( $P < 0.004$ ,  $F = 7$ ), inconsiderable positive correlation -between verbal hostility ( $P < 0.3$ ,  $F = 2.5$ ), indirect hostility ( $P < 0.3$ ,  $F = 3$ ), negativism ( $P < 0.1$ ,  $F = 4$ ) and heat-induced pain threshold (Fig. 1).



LHPTh – low degree heat pain threshold; MHPTh- medium degree heat pain threshold; HHPTh – high degree heat pain threshold

Fig. 1. Females, follicular phase of OMC: correlation between heat-induced pain threshold and assault, verbal, indirect aggression and negativism

Among women, significant negative correlation was noted between irritability and pain threshold, ( $P < 0.003$ ,  $F = 9$ ), insignificant correlation- between suspicion ( $P < 0.1$ ,  $F = 6.95$ ), resentment ( $p < 0.1$ ,  $F = 5.25$ ) and pain threshold (Fig. 2).

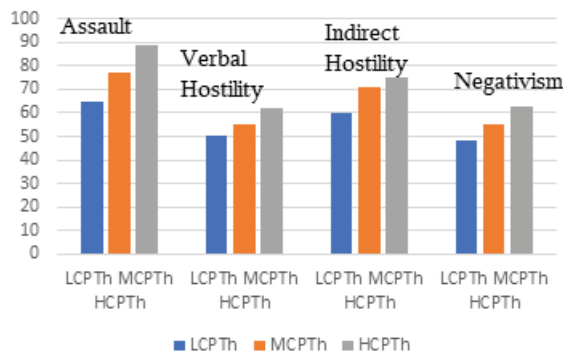


LHPTh – low degree heat pain threshold; MHPTh- medium degree heat pain threshold; HHPTh – high degree heat pain threshold

Fig. 2. Women, follicular phase of OMC: Correlation between heat-induced pain threshold and irritability, suspicion and guilt

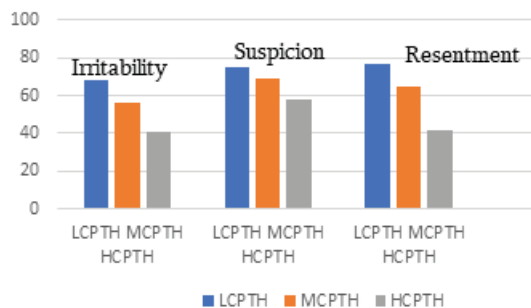
Following was observed to be true between cold-induced pain and different types of aggression: In females there was significant positive correlation between cold-induced pain and assault ( $P < 0.02$ ,  $F = 5.35$ ), insignificant correlation between verbal hostility ( $P < 0.1$ ,  $F = 3.45$ ), indirect hostility ( $P < 0.1$ ,  $F = 2.5$ ), negativism ( $P < 0.2$ ,  $F = 4.8$ ) and cold-induced pain threshold (Fig. 3).

Among women, significant negative correlation was found between resentment and cold-induced pain threshold ( $P < 0.001$ ,  $F = 6.20$ ), insignificant negative correlation- between irritability ( $P < 0.2$ ,  $F = 3.5$ ) and suspicion  $P < 0.3$ ,  $F = 2.5$ ) to the pain threshold (Fig. 4).



LCPTh- low degree cold pain threshold; MCPTh – medium degree cold pain threshold; HCPTh – high degree cold pain threshold

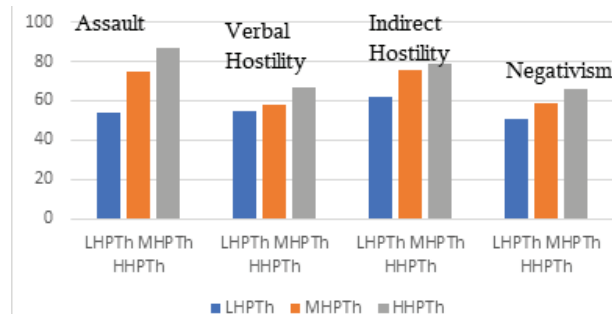
Fig. 3. Females, follicular phase of OMC: correlation of cold-induced pain threshold and assault, verbal hostility, indirect hostility and negativism



LCPTh – low degree heat cold threshold; MCPTh- medium degree cold pain threshold; HCPTh – high degree cold pain threshold

Fig. 4. Females, in follicular phase of OMC : Correlation between cold-induced pain threshold and irritability, suspicion and resentment

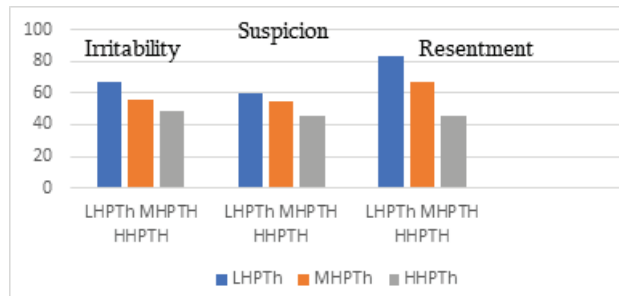
According to our data, assault ( $P < 0.003$ ,  $F = 8.75$ ), and heat-induced pain had more significant positive correlation in males than in females. Also, insignificant positive correlation was found between verbal hostility ( $P < 0.2$ ,  $F = 5.45$ ), indirect hostility ( $P < 0.1$ ,  $F = 3.65$ ) and negativism ( $P < 0.1$ ,  $F = 4.25$ ) on one hand and pain threshold on the other hand (Fig.5).



LHPTh – low degree heat pain threshold; MHPTh- medium degree heat pain threshold; HHPTh – high degree heat pain threshold

Fig. 5. Males: Correlation between heat-induced pain threshold and assault, verbal hostility, indirect hostility and negativism

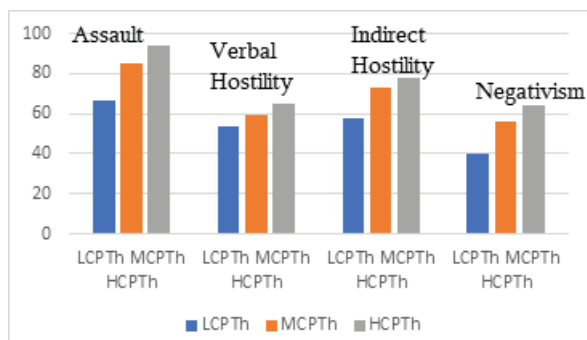
In males significant negative correlation was detected between resentment ( $P < 0,002$ ,  $F = 10,25$ ) and heat-induced pain threshold, insignificant correlation- between irritability ( $P < 0,2$ ,  $F = 5,2$ ), suspicion ( $P < 0,1$ ,  $F = 2,95$ ) and heat-induced pain threshold (Fig. 6).



LHPTh – low degree heat pain threshold; MHPTh- medium degree heat pain threshold; HHPTh – high degree heat pain threshold

Fig. 6. Males: correlation between heat-induced pain threshold and irritability, suspicion and resentment

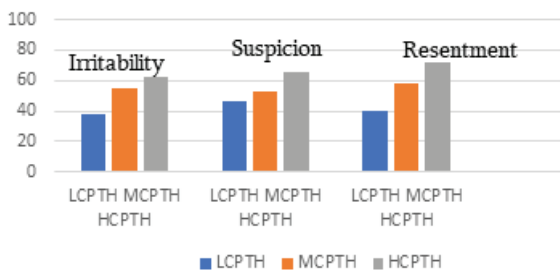
According to our data, in males, cold-induced pain threshold has significant positive correlation with assault ( $P < 0,003$ ,  $F = 6,55$ ), verbal hostility ( $P < 0,002$ ,  $F = 3,35$ ), indirect hostility ( $P < 0,002$ ,  $F = 4,05$ ) and negativism ( $P < 0,003$ ,  $F = 4,85$ ) (Fig. 7).



LCPTh- low degree cold pain threshold; MCPTh – medium degree cold pain threshold; HCPTh – high degree cold pain threshold

Fig. 7. Males: Correlation to cold-induced pain threshold and assault, verbal hostility, indirect hostility and negativism

Among males, insignificant positive correlation was found between cold-induced pain and irritability ( $P < 0,2$ ,  $F = 6,35$ ), suspicion ( $P < 0,1$ ,  $F = 3,25$ ) and resentment ( $P < 0,2$ ,  $F = 5,65$ ) (Fig. 8).



LCPTh- low degree cold pain threshold; MCPTh – medium degree cold pain threshold; HCPTh – high degree cold pain threshold

Fig. 8. eMales: Correlation of cold-induced pain threshold to irritability, resentment and suspicion

**Conclusion.** According to our experiment, the findings about gender differences of psychological parameters and their linkage to heat and cold sensitivity coincides with previous study results [15], where pain threshold and tolerance to the pain are positively correlated with high degree of assault.

Our findings demonstrate that pain perception by humans, besides intensity of nociceptive stimuli, depends on psychophysiological parameters. The findings correlate with the data from previous studies, particularly to the idea, that negative emotions and different types of assault define individual correlates of pain perception, pain threshold and tolerance to the pain [11,12,24].

It is quite clear that further research is warranted in order to make evidence-based statements and recommendations for clinical practice, including treatment protocols for pain management. It is quite possible, that in near future, assessing psychoemotional condition will be one of the most important tools in pain management. Besides, by evaluating psychoemotional parameters, it may become possible to predict the probability of progressing acute pain into chronic pain, which will be essential predictive information to decrease the risk of disease chronization [22,24].

## REFERENCES

1. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):320-30. doi:10.1016/j.yfrne.2014.05.004.
2. Blyth FM, Huckel Schneider C. Global burden of pain and global pain policy-creating a purposeful body of evidence. *Pain.* 2018 Sep;159 Suppl 1:S43-S48. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001311.
3. Boerner KE, Birnie KA, Caes L, Schinkel M, Chambers CT. Sex differences in experimental pain among healthy children: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014 May;155(5):983-993. doi: 10.1016/j.pain.2014.01.031.
4. Boerner KE, Chambers CT, Gahagan J, Keogh E, Fillingim RB, Mogil JS. Conceptual complexity of gender and its relevance to pain. *Pain.* 2018 Nov;159(11):2137-2141. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001275.
5. Bondesson E, Olofsson T, Schelin MEC, Jöud A. Consultation prevalence among children, adolescents and young adults with pain conditions: A description of age- and gender differences. *Eur J Pain.* 2020 Mar;24(3):649-658. doi: 10.1002/ejp.1518.
6. Buss A.H., Durkee A., Hostility Inventory Questionnaire; 1957.
7. Fillingim, R.B. Sex, gender, and pain. // In: Legato, Marianne J. (Ed.), *Principles of Gender-Specific Medicine.* Academic Press, 2017; 481–496. doi:10.1016/B978-0-12-803506.
8. Fitzgerald M. Capsaicin and sensory neurones--a review. // *Pain.* 1983 Feb;15(2):109-30. doi: 10.1016/0304-3959(83)90012-x. PMID: 6189047.
9. Foulkes T, Wood JN. Mechanisms of cold pain. *Channels (Austin).* 2007 May-Jun;1(3):154-60. doi: 10.4161/chan.4692. Epub 2007 Jul 6. PMID: 18690033.
10. Gvasalia T., Kvachadze I., Giorgobiani T., Sensitivity to Mechanical Pain Based on Satiety Levels in Women // *Georgian Medical News.* – 2021. - No 1 (310). - p.83-87.
11. Goffaux P, Michaud K, Gaudreau J, Chalaye P, Rainville P, Marchand S. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. // *Pain.* 2011 Sep;152(9):2065-2073. doi: 10.1016/j.pain.2011.05.002.
12. Hirsh AT, George SZ, Bialosky JE, Robinson ME. Fear of pain, pain catastrophizing, and acute pain perception:

- relative prediction and timing of assessment. // *J Pain*. 2008 Sep;9(9):806-12. doi: 10.1016/j.jpain.2008.03.012.
13. Holmes MM, Monks DA. Bridging Sex and Gender in Neuroscience by Shedding a priori Assumptions of Causality. // *Front Neurosci*. 2019 May 9;13:475. doi: 10.3389/fnins.2019.00475.
14. Horn ME, Alappattu MJ, Gay CW, Bishop M. Fear of severe pain mediates sex differences in pain sensitivity responses to thermal stimuli. *Pain Res Treat*. 2014;2014:897953. doi: 10.1155/2014/897953.
15. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, Sarton E. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. // *Pain*. 2010 Oct;151(1):61-68. doi: 10.1016/j.pain.2010.06.012.
16. Palkar R, Lippoldt EK, McKemy DD. The molecular and cellular basis of thermosensation in mammals. *Curr Opin Neurobiol*. 2015 Oct;34:14-9. doi: 10.1016/j.conb.2015.01.010. Epub 2015 Jan 24. P
17. Planelles B, Margarit C, Inda MD, Ballester P, Muriel J, Barrachina J, Ajo R, Esteban MD, Peiró AM. Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. // *Pharmacogenomics J*. 2020 Apr;20(2):320-328. doi: 10.1038/s41397-019-0118-9. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31745220.
18. Racine M, Solé E, Sánchez-Rodríguez E, Tomé-Pires C, Roy R, Jensen MP, Miró J, Moulin DE, Cane D. An Evaluation of Sex Differences in Patients With Chronic Pain Undergoing an Interdisciplinary Pain Treatment Program. // *Pain Pract*. 2020 Jan;20(1):62-74. doi: 10.1111/papr.12827. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31376331.
19. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. // *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
20. Ran C, Hoon MA, Chen X. The coding of cutaneous temperature in the spinal cord. // *Nat Neurosci*. 2016 Sep;19(9):1201-9. doi: 10.1038/nn.4350. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27455110; PMCID: PMC5599125.
21. Stephens R, Allsop C. Effect of manipulated state aggression on pain tolerance. // *Psychol Rep*. 2012 Aug;111(1):311-21. doi: 10.2466/16.02.20.PR0.111.4.311-321. PMID: 23045874.
22. Thibodeau MA, Welch PG, Katz J, Asmundson GJG. Pain-related anxiety influences pain perception differently in men and women: a quantitative sensory test across thermal pain modalities. // *Pain*. 2013 Mar;154(3):419-426. doi: 10.1016/j.pain.2012.12.001. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23337291.
23. Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):987-94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059. Epub 2009 May 28. PMID: 19481610.
25. Zale EL, Ditre JW. Pain-Related Fear, Disability, and the Fear-Avoidance Model of Chronic Pain. // *Curr Opin Psychol*. 2015 Oct 1;5:24-30. doi: 10.1016/j.copsyc.2015.03.014. PMID: 25844393; PMCID: PMC4383173.
25. Zautra AJ, Smith BW. Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Psychosom Med*. 2001 Jul-Aug;63(4):687-96. doi: 10.1097/00006842-200107000-00022. PMID: 11485123.
26. Zhang H, Bi Y, Hou X, Lu X, Tu Y, Hu L. The role of

negative emotions in sex differences in pain sensitivity. *Neuroimage*. 2021 Dec 15;245:118685. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118685. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34740794.

## SUMMARY

### CORRELATION OF THERMAL PAIN PERCEPTION AND HOSTILITY IN MALES AND FEMALES DURING PHYSIOLOGIC STARVATION

Gvasalia T., Kvachadze I., Giorgobiani T.

*Tbilisi State Medical University, Department of Physiology, Georgia*

The phenomenon of pain remains one of the most important challenges in medicine and biology, which often causes disability in humans and worsens the quality of life. The pain is a variable, subjective experience, and it is impossible to fully understand it without getting to know the physiological mechanisms beyond sensory damage of the tissues. There are some gender differences in pain perception, particularly, females tend to be more sensitive towards experimental pain. Interestingly, the observed data is consistent for males throughout life, but as for females, parameters vary according to the age and ovarian-menstrual cycle (OMC) phases.

Study aims to assess correlation between pain perception and indices of hostility in males and females (in the follicular phase of OMC cycle).

The sample of this study included volunteer students, ages 18 to 23. The main selection criterium for participants was their health state; Those without chronic pain, excess body weight (assessed by BMI), cardiovascular, respiratory, endocrine, etc. disorders were selected for participation in the study. Prior to the start of the study, participants were given information about their rights and written informed consent was obtained. Participants were informed that they could refuse to take part in the study at any stage. All procedures and protocol of the study were approved by Tbilisi State Medical University Biomedical Research Committee. The study was conducted in compliance with all requirements and regulations of International Pain Association for biomedical observation and experiments. Ovarian-menstrual cycle of the women participating in the research were evaluated using relevant questionnaires. All experiments were performed in the follicular phase of menstrual cycle (7-11 days of the cycle). At this stage, study was conducted in starvation state- 10-12 hours after the last meal.

According to our experiment, the findings about gender differences of psychologic parameters and their linkage to heat and cold sensitivity coincides with previous study results, where pain threshold and tolerance to the pain are positively correlated with high degree of assault.

Our findings demonstrate that pain perception by humans, besides intensity of nociceptive stimuli, depends on psychophysiological parameters. The findings correlate with the data from previous studies, particularly to the idea, that negative emotions and different types of assault define individual correlates of pain perception, pain threshold and tolerance to the pain.

It is quite clear that further research is warranted in order to make evidence-based statements and recommendations for clinical practice, including treatment protocols for pain management. It is quite possible, that in near future, assessing psychoemotional condition will be one of the most impor-

tant tools in pain management. Besides, by evaluating psychoemotional parameters, it may become possible to predict the probability of progressing acute pain into chronic pain, which will be essential predictive information to decrease the risk of disease chronization.

**Keywords:** thermal pain, gender differences in pain perception, sex differences in pain perception, pain emotions.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПРИЯТИЯ ТЕРМИЧЕСКОЙ БОЛИ И ВРАЖДЕБНОСТИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В СОСТОЯНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ГОЛОДА

Гвасалия Т.М., Квачадзе И.Д., Гиоргобანი Т.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра физиологии, Грузия*

Феномен боли остается одной из важнейших проблем медицины и биологии, которая часто вызывает инвалидизацию и ухудшение качества жизни. Существуют определённые гендерные различия в восприятии боли, в частности, женщины более чувствительны к экспериментальной боли. Интересно, что описанные данные у мужчин более или менее стабильны на протяжении всей жизни; что касается женщин - параметры варьируют в зависимости от возраста и фаз овариально-менструального цикла (ОМЦ).

Целью исследования явилась оценка корреляции между восприятием боли и показателями враждебности у мужчин и женщин в фолликулярной фазе овариально-менструального цикла.

В выборку данного исследования вошли студенты-добровольцы в возрасте 18-23 лет. Основным критерием отбора участников было состояние их здоровья; для участия в исследовании отобраны лица без хронических болезней, избыточной массы тела, оцениваемой по ИМТ, сердечно-сосудистых, респираторных, эндокринных нарушений. Перед началом исследования участникам предоставлена полная информация об их правах и получено письменное информированное согласие. Участники проинформированы, что могут отказаться от участия в исследовании на любом этапе. Все процедуры и протокол исследования одобрены Комитетом биомедицинских исследований Тбилисского государственного медицинского университета. Исследование проводилось с соблюдением всех требований и правил Международной ассоциации боли по биомедицинскому наблюдению и экспериментам.

ОМЦ женщин, участвовавших в исследовании, оценивали с помощью соответствующих опросников. Все эксперименты проводились в фолликулярную фазу менструального цикла (7-11 дни). На этом этапе исследования проводились в состоянии физиологического голода - спустя 10-12 часов после последнего приема пищи.

Согласно результатам исследования, показатели половых различий психологических параметров и их связи с чувствительностью к теплу и холоду согласуются с данными о том, что болевой порог и толерантность к боли положительно коррелируют с высокой степенью агрессивности.

Полученные данные указывают, что восприятие боли человеком, помимо интенсивности ноцицептивных стимулов, зависит от психофизиологических параметров. Полученные результаты коррелируют с данными исследований, в част-

ности, о том, что отрицательные эмоции и различные типы агрессивности определяют индивидуальные корреляты восприятия боли, болевого порога и толерантности к боли.

С целью разработки обоснованных рекомендаций для клинической практики, включая протоколы лечения боли, необходимо проведение дальнейших исследований. В ближайшем будущем оценка психоэмоционального состояния, по всей вероятности, станет одним из важнейших инструментов управления болью и позволит прогнозировать вероятность перехода острой боли в хроническую, что весьма значимо для снижения риска хронизации заболевания.

რეზიუმე

თერმული ტკივილის მგრძობელობის და აგრესიულობის ხარისხის კორელაცია ვაჟებსა და ქალებში ფიზიოლოგიური შიმშილის მდგომარეობაში

თ.გვასალია, ი.კვაჭაძე, თ.გიორგობანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევა მიზნად ისახავდა თერმული ტკივილის მგრძობელობის და აგრესიულობის ხარისხის კორელაციის შეფასებას ვაჟებსა და ქალებში, ამ უკანასკნელთა ოვარიულ-მენსტრუალური ციკლის ფოლიკულურ ფაზაში.

კვლევის ჯგუფი შეადგინა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის 18-23 წლის ასაკის მონახლისე სტუდენტებმა - ვაჟებმა და ქალებმა (ფოლიკულურ ფაზაში). ოვარიულ-მენსტრუალური ციკლის (ომც) ფაზა დადგინდა ანეკტირების და კალენდარული მეთოდის გამოყენებით; მის სტატუსად განისაზღვრა ომც-ის მე-7-11 დღე. არარეგულარული ომც წარმოადგენდა შესაბამისი სუბიექტის კვლევიდან გამორიცხვის ერთ-ერთ კრიტერიუმს.

კვლევაში ჩართვის ძირითად კრიტერიუმს წარმოადგენდა მათი ჯანმრთელობის ხარისხი; პრაქტიკულად ჯანმრთელად განიხილებოდა პირები ქრონიკული ტკივილის, ჭარბი წონის (სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით), გულ-სისხლძარღვთა, სასუნთქი, ენდოკრინული სისტემური პათოლოგიების გარეშე, რომელთაც შესაძლო გავლენა შეიძლება ჰქონდეთ ტკივილის აღქმაზე. აღნიშნული მდგომარეობების არსებობა/არარსებობა დადგინდა ანეკტირების, ანამნეზური მონაცემების, ელექტროკარდიოგრაფიის, სპირომეტრიის, ანთროპომეტრიული მონაცემების შეფასების საფუძველზე. კვლევის დაწყებამდე ყველა მონაწილეს მიეწოდა ინფორმაცია კვლევის არსის და მათი უფლებების შესახებ. ყველა პროცედურა და კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებულია თბილისის სახელ-მწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოეთიკის კომისიის მიერ; სრულადაა გათვალისწინებული ტკივილის საერთაშორისო ორგანიზაციის მოთხოვნები აღამიანზე კვლევის წარმოებასთან დაკავშირებით. პრობანდთა სიმადლე, წონა, წნევა, და სხეულის მასის ინდექსი და სხვა ანეკტიური მონაცემები აღირიცხა წინასწარ. კვლევა ტარდებოდა დილის საათებში, უხმოდ, ფიზიოლოგიური შიმშილის მდგომარეობაში - საკვების მიღებიდან 10-12 საათის შემდეგ.

კვლევის შედეგები იძლევა საფუძველს მტკიცებინათვის, რომ აღამიანის მიერ ტკივილის აღქმა, ნო-



ციცეპციური სტიმულის ინტენსიურობის გარდა, დამოკიდებულია ინდივიდურ ფსიქოფიზიოლოგიურ მახასიათებლებზე. მიღებული შედეგები კორელირებს სხვა კვლევებში ჩამოყალიბებულ შედეგებთან, კერძოდ, იმის შესახებ, რომ ნეგატიური ემოციებისა და აგრესიულობის სხვადასხვა ფორმა მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ტკივილის აღქმის, ტკივილის ზღურბლისა და ტკივილის მიმართ ტოლერანტობის ინდივიდურ კორელატებს. უდავოა, რომ მეცნიერულად დასაბუთებული წინადადებების და რეკომენდაციების შემუშავებისათვის არსებული კორელაციების კლინიკურ მედიცინაში გამოყენების თვალსაზრისით, ასევე, უარყოფით

ემოციებთან დაკავშირებული ტკივილის მართვის პერსონალიზებული ალგორითმის შემუშავებისათვის აუცილებელია კვლევების გაგრძელება ამ მიმართულებით. შესაძლოა, მომავალში სწორედ ფსიქოემოციური სტატუსის შეფასება ჩამოყალიბდეს ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანეს ინსტრუმენტად ტკივილის მართვაში. ამას გარდა, ფსიქოემოციური მახასიათებლების შეფასებით შესაძლოა მწვავე ტკივილის ქრონიკულ ტკივილად გარდაქმნის ალბათობის განსაზღვრა, რაც მნიშვნელოვანი პრედიქტორული ღირებულების ინფორმაციას წარმოადგენს დაავადებების ქრონიზაციის რისკის შემცირების შესაძლებლობის თვალსაზრისით.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЮДЕЙ, КОТОРЫЕ ЖИВУТ С ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>Огоренко В.В., <sup>2</sup>Кириченко А.Г., <sup>3</sup>Корнацкий В.М., <sup>1</sup>Гненная О.Н., <sup>4</sup>Томаш Н.В.

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»; <sup>2</sup>Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины; <sup>3</sup>ГУ Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеска НАМН Украины», Киев; <sup>4</sup>КНП «Городская больница №2», Запорожье, Украина

Проблема распространения коронавируса по сей день актуальна для всех групп населения, без исключения. Вспышка пандемии COVID-19 привела к значительному психическому давлению на население в целом и особенно на больных хроническими заболеваниями, так как негативно сказывается на их психоэмоциональном состоянии и приводит к развитию невротических реакций [8,10]. Люди, которые живут с ВИЧ (ЛЖВ) являются особо уязвимой группой, так как в условиях пандемии COVID-19 они сталкиваются сразу с многими трудностями: формированием адаптивной модели по отношению к своему заболеванию, соблюдением пожизненного приема высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), явлениями стигматизации и аутостигматизации, дискриминации, необходимостью предотвращения вторичных осложнений, возникновением новых инфекций, в том числе COVID-19 [5,7].

Частота и выраженность депрессии и тревожности у ВИЧ-инфицированных в 4 раза превышает соответствующие показатели здоровой популяции [4,6], что, по всей вероятности, отчасти связано с такими личностными характеристиками ЛЖВ, как низкая толерантность к фрустрации, желание переложить ответственность за ошибки на окружающих, отсутствие решительности и инициативы при выборе собственной стратегии поведения, снижение уровня личностной жизнестойкости [3]. Выявлено, что одиночество ВИЧ-инфицированных является симптомом тревожно-депрессивных расстройств у ЛЖВ. Оно проявляется в виде отчуждения и социальной изоляции [2]. Перечисленные особенности ЛЖВ в условиях пандемии COVID-19 могут способствовать развитию выраженной дезадаптации дан-

ной группы пациентов, формированию коронофобии, социальной изоляции, усилению мер, направленных на биологическое самосохранения, ослаблению альтруистического стиля поведения и даже утаиванию инфицирования и информации о контактах с инфицированными.

Сравнивая коронавирусную инфекцию с ВИЧ-инфекцией и другими социально значимыми инфекциями, можно выделить общие факторы, повышающие риск их распространения и затрудняющие внедрение эффективных профилактических мероприятий: 1) отсутствие специфических профилактических средств - вакцин; 2) наличие стадий бессимптомного носительства, когда инфицированный может быть источником распространения инфекций при отсутствии клинических проявлений; 3) поведенческие факторы (рискованное поведение), приводящие к эпидемическому распространению; 4) стигматизация и дискриминация носителей инфекций в обществе; 5) пандемический характер распространения инфекций, который имеет значительное влияние на систему здравоохранения и имеет серьезные социальные и экономические последствия для общества и государства [1]. Названные общие факторы негативно сказываются на психоэмоциональном состоянии ЛЖВ и повышают уровень их общей тревожности. Недавние исследования [9] показали, что соблюдение ВААРТ среди ЛЖВ увеличивает вероятность не инфицироваться COVID-19 с непропорционально высокой частотой. ЛЖВ, которые не принимают ВААРТ или не имеют доступа к её получению в связи с карантинными ограничениями, могут иметь повышенный риск заражения COVID-19, вследствие ослабленной иммунной системы.

Понимание потенциального влияния психоэмоциональных нарушений (тревожность, депрессия, посттравматический стрессовые расстройства), связанных с COVID-19, общесоматических проблем среди ЛЖВ, на психическое здоровье данной группы пациентов может способствовать оптимизации процесса их адаптации и ресоциализации в дальнейшем.

Целью исследования является определение влияния отдельных аспектов пандемии COVID-19 на психическое состояние людей, которые живут с ВИЧ.

**Материал и методы.** Исследованы 146 пациентов с болезнями, обусловленными ВИЧ (B20-B24 по Международной статистической классификации болезней и проблем здравоохранения 10 просмотра - МКБ-10), из них 82 (56,16%) мужчин и 64 (43,84%) женщин в возрасте от 19 до 60 лет, средний возраст которых составлял 38,7 (8,69) лет - M (SD). Продолжительность ВИЧ инфекции колебалась от 1 месяца до 23 лет и составила, в среднем, 5,0 (0,3; 8,0) лет - Me (25%; 75%). Больные находились под амбулаторным наблюдением в поликлиническом отделении коммунального предприятия «Днепропетровский областной центр социально значимых болезней Днепропетровского областного совета» в течение сентября-октября 2020 г.

Для выполнения поставленной цели был проведен анонимный опрос ЛЖВ с использованием самостоятельно разработанного опросника, состоящего из 15 вопросов: 4 открытых и 11 закрытых вопросов. Все вопросы условно поделены на четыре группы:

- 1) общие сведения о ЛЖВ (возраст, пол, длительность течения ВИЧ);
- 2) изменения психического состояния, проявляющиеся в виде появления тревожности, расстройств пищевого поведения, инсомний;
- 3) субъективное отношение к пандемии COVID-19;
- 4) особенности соблюдения карантинных ограничений и средств индивидуальной защиты.

С целью исследования тревоги и основных факторов, влияющих на эмоциональное состояние ЛЖВ, использовался интегративный тест тревожности (ИТТ) А.П. Бизюка, который состоит из 15 утверждений по шкалам самооценки тревоги – ситуационная (СТ-С) и самооценка тревожности – личностная (СТ-Л). Шкалы разделены на 5 субшкал: “эмоциональный дискомфорт” (ЭД), “астенический компонент тревожности» (АСТ), “фобический компонент” (ФОБ), “тревожная оценка перспективы” (ОП) и “социальная защита» (СЗ). Для стандартизации результатов предусмотрен перевод “сырых” значений шкалы общей тревожности и вспомогательных шкал в значения шкалы станайнов. Оценка по шкале общей тревоги ниже 4 станайнов соответствует низкому уровню тревожности, равная 4-6 станайнам

- нормальному уровню, оценка от 7 станайнов и выше позволяет судить о высоком уровне тревожности и наличии дезадаптации. Учитывая определенные сложности при работе с бланковым методом в виду наличия у пациентов данной когорты эмоционального и когнитивного дефицита различной степени выраженности, данный тест был нами использован в виде компьютерной программы, созданной в рамках научно-го сотрудничества с кафедрой радиоэлектронной автоматики Днепропетровского национального университета. Значительным преимуществом данной программы является возможность ее применения как в онлайн, так и в офлайн режимах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной и аналитической статистики в программе STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., Серийный № AGAR909E415822FA).

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что частота усиления тревоги за последние полгода среди 146 ЛЖВ составила 15,75% при 95% ДИ (9,84-21,66), являясь проявлением повышенного общего напряжения и тревоги в связи с пандемией, что в дальнейшем может привести к срыву механизмов адаптации и развитию невротических расстройств у ЛЖВ (таблица 1). Частота инсомний и расстройств пищевого поведения составила 12,32% при 95% (6,99-17,66), что демонстрирует наличие симптом депрессии и тревоги. Однако, симптом снижения веса за последние полгода можно расценивать и как проявление дистресса, и как результат приема ВААРТ, а также собственно влияние ВИЧ на организм. Особое внимание обращает на себя наличие панических атак у 15 (10,42%) респондентов, которые проявлялись в виде эпизодов острого чувства страха, сердцебиения, нехватки воздуха, стеснения в груди, паники во время просмотра новостей о COVID-19 или при обсуждении новостей.

Результаты исследования тревоги демонстрирует высокий уровень среднего значения ситуативной тревоги - 7,8 (1,3) станайнов, при нормальном среднем значении уровня личностной тревожности - 6,4 (1,2) станайнов (таблица 2). При оценке ситуативной тревоги у ЛЖВ преобладают её проявления в сфере социальных контактов или с попытками ЛЖВ рассматривать социальную среду как основной источник тревожных напряжений и неуверенности в себе. Это прослеживается и в оценке личностной тревожности ЛЖВ, что указывает на проблемы построения межличностных контактов. Характерно, что факторная структура ситуационной тревоги определяется также выраженным фобическим компонентом и тревожной оценкой перспективы. Фобический компонент указывает на наличие ощущения непонятной угрозы у ЛЖВ или “хронических” страхов, которые возрастают при неблагоприятных обстоятельствах.

Таблица 1. Частота распространения симптомов психических нарушения среди ЛЖВ

Симптомы психических нарушений	Частота распространения симптомов% (95% ДИ)
Повышение тревожности за последние 6 месяцев	15,75% (9,84-21,66)
Инсомнии за последние 6 месяцев	12,32% (6,99-17,66)
Расстройства пищевого поведения за последние 6 месяцев	12,32% (6,99-17,66)
Потеря веса за последние 6 месяцев	12,32% (6,99-17,66)
Возникновение эпизодов острого чувства страха, сердцебиения, нехватки воздуха, стеснения в груди, паники во время просмотра новостей про COVID-19 или во время обсуждения новостей	10,42% (5,43-15,41)

Таблица 2. Средние показатели субшкал интегративного теста тревожности (в станайнах)

Шкалы ИТТ	Средний станайн М (SD)	
	СТ-С	СТ-Л
1.Эмоциональный дискомфорт	5,4 (2,3)	5,3 (2,3)
2.Астенический компонент тревожности	6,4 (1,3)	5,1(2,2)
3.Фобический компонент	7,5 (1,3)	6,1 (1,3)
4.Тревожная оценка перспективы	7,4 (1,2)	6,4 (1,9)
5.Социальная защита	8,2 (1,8)	7,1 (1,4)
Общий уровень тревоги	7,8 (1,3)	6,4 (1,2)

Таблица 3. Субъективное отношение ЛЖВ к пандемии COVID-19 и особенности соблюдения ими карантинных ограничений

Утверждение	Частота позитивного ответа% (95% ДИ)
Стали ли вы уделять больше внимания своему физическому состоянию в связи с COVID-19?	51,37 (43,26-59,48)
Строго ли вы придерживаетесь средств дополнительной защиты от COVID-19?	72,6 (65,37-79,84)
Считаете ли вы, что места скопления людей несут угрозу для вашего здоровья?	63,01 (55,18-70,84)
Переживаете ли вы что можете заразиться COVID-19?	52,74 (44,64-60,8)
Часто ли вы интересуетесь новой информацией касательно COVID-19 в Украине и мире	49,31 (41,14-57,47)



Рис. Дополнительные методы защиты или средства, которые используют ЛЖВ с целью избегания инфицирования COVID-19

Данные анкетирования продемонстрированы в таблице 3, из которой явствует, что 75 (51,37%) ЛЖВ стали уделять больше внимания своему физическому состоянию в связи с COVID-19. Анализ открытого вопроса «Как именно, вы уделяете больше внимания своему физическому состоянию в связи с COVID-19», выявил следующие варианты ответов: строгое соблюдение правил личной гигиены (частое мытье рук), соблюдение диеты, выполнение физической нагрузки (посещение спортзалов, физические упражнения в домашних условиях, утренняя зарядка), прием витаминов.

ВИЧ-инфицированные строго придерживались средств дополнительной защиты от COVID-19 в 74,6% случаев при ДИ 95% (65,37-79,84). Большая половина респондентов (n=92;63,01%) считали места скопления людей угрозой для своего здоровья. Можно предположить, что именно это убеждение ЛЖВ лежит в механизме формирования социальной изоляции из-за опасений вторичных заболеваний и осложнений ВИЧ, которая в условия пандемии COVID-19 усиливается, приводя к ухудшению процесса ресоциализации. Проведенное исследование подтвердило, что фактор одиночества у ВИЧ-инфицированных влияет на выраженность таких феноменов, как отчуждение и социальная изоляция, что клинически проявляется в развитии тревожно-депрессивных состояний. Чувство одиночества усиливается

двойной стигматизацией, дистанцированием, дискриминацией ВИЧ-инфицированных в обществе. В целом, для ЛЖВ характерны затруднения при совладении со стрессовой ситуацией и в большинстве случаев они выбирают непродуктивный стиль: отказ от активных действий, уход в болезненные состояния, связанные с пассивностью человека, практически, уход в себя. Избегание людных мест может быть вызвано наличием навязчивых страхов и obsessивных расстройств, что подтверждается результатом опроса, в котором большая половина ЛЖВ указывала на боязнь заболеть COVID-19 - n=77 (52,74%). Частота повышенного интереса ЛЖВ касательно COVID-19 в Украине и мире (49,31%) указывает на особое внимание данного контингента населения к проблемам, связанным с эпидемиологической ситуацией, и поискам путей их преодоления.

Анализ открытого вопроса - «Какие дополнительные методы защиты или средства вы используете, чтобы избежать инфицирования COVID-19» продемонстрировал высокий процент ЛЖВ, которые минимизировали свои социальные контакты путем самоизоляции (60%) и строгим соблюдением дистанции (75%). Выявлена тенденция ЛЖВ дезинфицировать свои вещи и предметы домашнего обихода (10%), такое поведение указывает на наличие навязчивых страхов и мыслей касательно возможного инфицирования COVID-19 (рис.).

Дополнительными методами защиты, которые преимущественно используют ВИЧ-инфицированные в условиях пандемии коронавируса, являются бегство-избегание, дистанцирование, конфронтация, как копинг-стратегии в сложившейся стрессовой ситуации, что способствует ухудшению процесса адаптации или усилению ее проявлений.

**Выводы.** 1. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на психическое состояние ЛЖВ, усиливая дезадаптацию в интериндивидуальных и интраиндивидуальных отношениях.

2. Пандемия COVID-19 влияет на психическое состояние ЛЖВ, что проявляется в усилении интенсивности тревожно-депрессивной симптоматики, высоком уровне ситуативной тревоги у ЛЖВ, в структуре которой преобладают «социальные реакции защиты», фобический компонент и тревожная оценка перспективы.

3. Среди ЛЖВ выявлены симптомы, указывающие на расстройства адаптации: у 10,42% респондентов просмотр новостей про COVID-19 или их обсуждение провоцирует эпизоды острого чувства страха, сердцебиения, нехватки воздуха, стеснение в груди, паники.

4. Среди ЛЖВ наблюдается обострение внимания на различных ощущениях своего физического состояния в связи с COVID-19 (51,37%) и строгое соблюдение правил противовирусной защиты (72,6%).

5. Большинство ЛЖВ использовали такие копинговые стратегии в процессе адаптации к условиям пандемии коронавируса, как дистанцирование, бегство-избегание, что способствуют усилению социальной изоляции и ухудшает процесс ресоциализации.

6. Исследование особенностей психоэмоционального состояния ЛЖВ способствует оптимизации организации медико-социальной помощи в условиях сложившейся ситуации пандемии COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Должанская Н.А., Клименко Т.В. ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, COVID-19 и проблемы их профилактики в наркологии. Вопросы наркологии. 2020. №5(188); 5–20.
2. Крюкова Т. Л., Шаргородская О. В. Одиночество ВИЧ-инфицированных людей как фактор, препятствующий совладанию с болезнью. Ярославский педагогический вестник. 2015. № 3. С. 205–210.
3. Соболева Е.В., Феномен жизнестойкости в зарубежных и отечественных исследованиях. Современные научные исследования и инновации. 2014. №5-2 (37). с. 53
4. Гненна О.М. Прогнозування ймовірності виникнення девіантної поведінки серед інфікованих вірусом імунодефіциту людини з неспсихотичними психічним розладами на підставі множинного логістичного аналізу. Медичні перспективи. 2019. Т-24. №4. С. 101-111. DOI:10.26641/2307
5. Огоренко В.В., Гненна О.М. Аналіз ролі соціально-демографічних та психосоціальних чинників у виникненні дезадаптивної поведінки хворих, інфікованих вірусом імунодефіциту людини. Український вісник психоневрології. 2019. Т-27. №4(101). С. 59-61. DOI:10.36927/2079-0325
6. Спірина І.Д., Гненна О.М. Аналіз рівня депресії та тривожності і ВІЛ інфікованих в залежності від наявності девіантної поведінки Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2019. №2. С. 36-41. DOI:10.15407/internalmed2019.02.036
7. Asli Kulane, John O A Owuor, Douglas Sematimba , Saccia Ab-

- disamad Abdulahi, Hamdi Moalim Yusuf , Lul M Mohamed Access to HIV Care and Resilience in a Long-Term Conflict Setting: A Qualitative Assessment of the Experiences of Living with Diagnosed HIV in Mogadishu, Somali. Environmental Research and Public Health. 2017. №14(7): 721. DOI:10.3390/ijerph14070721
8. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet. 2020. №395(10227):912–20. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30460-8
  9. Laurence J. Why aren't people living with HIV at higher risk for developing severe coronavirus disease (COVID-19)? Aids Patient Care Stds. 2020 DOI: 10.1089/apc.2020.29005.com.
  10. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. Chinese Journal of Cardiology. 2020. №48 (6): 450-455. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105

## SUMMARY

### SOME ASPECTS OF THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE MENTAL STATE OF PEOPLE WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

<sup>1</sup>Ogorenko V., <sup>2</sup>Kyrychenko A., <sup>3</sup>Kornatsky V., <sup>1</sup>Gnenna O., <sup>4</sup>Tomakh N.

<sup>1</sup>GU “Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”; <sup>2</sup>Dniprovsky Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine; <sup>3</sup>GU “National Scientific Center” Institute of Cardiology named after Academician N.D. Guard of the NAMS of Ukraine”, Kiev; <sup>4</sup>KNP «City Hospital No. 2», Zaporozhye, Ukraine

The purpose of this article is to study individual aspects of the impact of the COVID-19 pandemic on the mental state of PLHIV.

The study covered 146 patients with HIV-related diseases who attended the outpatient department of the communal enterprise “Dnepropetrovsk Regional Center for Socially Significant Diseases of the Dnepropetrovsk Regional Council” during September-October 2020. HIV-infected were interviewed using a self-developed questionnaire. We used integrative test of anxiety by A.P. Bizyuk to investigate anxiety.

The frequency of increased anxiety over the past half year among respondents is 15.75%; frequency of insomnia, weight loss, eating disorders - 12.32%; In 10.42% (n=15) cases, PLHIV had episodes of acute feelings of fear, palpitations, shortness of breath, chest tightness, panic while watching news about COVID-19.

A high level of average value of situational anxiety among PLHIV was revealed - 7.8 (1.3) stanins - M (SD), in the structure of which “social defense reactions”, a phobic component and anxious assessment of prospects prevail.

74.6% of HIV-infected strictly adhered to additional protection against COVID-19; 63.01% - considered crowded places a threat to their health; 52.74% were afraid to get sick with COVID-19; 49.31% - had an increased interest of PLHIV in COVID-19 in Ukraine and the world. The respondents used the following additional methods of protection: self-isolation (60%), strict adherence to distance (75%), disinfection of their belongings and household items (10%).

The mental state of PLHIV during the coronavirus pandemic indicates the presence of symptoms of distress: the manifestations of anxiety-depressive disorders, insomnia have increased, a fixation has appeared on their physical condition, social isolation and distancing have increased. Further research into the

characteristics of the psychoemotional state of PLHIV will help improve the organization of medical and social assistance in the current situation of the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** HIV-infected, coronavirus, anxiety-depressive disorders.

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>Огоренко В.В., <sup>2</sup>Кириченко А.Г., <sup>3</sup>Корнацкий В.М., <sup>4</sup>Гненная О.Н., <sup>4</sup>Томаш Н.В.

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»; <sup>2</sup>Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины; <sup>3</sup>ГУ Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеска НАМН Украины», Киев; <sup>4</sup>КНП «Городская больница №2», Запорожье, Украина

Целью исследования является определение некоторых аспектов влияния пандемии COVID-19 на психическое состояние людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека.

Исследованы 146 пациентов с болезнями, обусловленными ВИЧ, которые посещали поликлиническое отделение коммунального предприятия «Днепропетровский областной центр социально значимых болезней Днепропетровского областного совета» в течение сентября-октября 2020 г. Среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), проведен анонимный опрос с использованием самостоятельно разработанного опросника. Для исследования уровня тревоги использован интегративный тест тревожности А.П. Бизюка.

Частота усиления тревоги за последние полгода среди респондентов составила 15,75%; частота инсомний, снижения веса, расстройств пищевого поведения — 12,32%; в 15 (10,42%) случаях наблюдались эпизоды острого чувства страха, сердцебиение, нехватка воздуха, стеснение в груди, паника во время просмотра информации о COVID-19.

Выявлен высокий уровень среднего значения ситуативной тревоги - 7,8 (1,3) станайнов - M (SD), в структуре которой преобладают «социальные реакции защиты», фобический компонент и тревожная оценка перспективы.

74,6% ВИЧ-инфицированных строго придерживались средств дополнительной защиты от COVID-19; 63,01% - считали места скопления людей угрозой для своего здоровья; 52,74% - боялись заболеть COVID-19; 49,31% - имели повышенный интерес к COVID-19 в Украине и мире. Респонденты использовали следующие дополнительные методы защиты: самоизоляция (60%), строгое соблюдение дистанции (75%), дезинфекция своих вещей и предметов домашнего обихода (10%).

Изучение психического состояния ЛЖВ за время пандемии коронавируса выявило наличие симптомов дистресса: выраженность проявлений тревожно-депрессивных расстройств, инсомнии, фиксация на своем физическом состоянии, усиление социальной изоляции и дистанцирования. Более углубленное исследование особенностей психоэмоционального состояния ЛЖВ поможет улучшить организацию медико-социальной помощи в условиях сложившейся ситуации пандемии COVID-19.

## რეზიუმე

COVID-19-ის პანდემიის გავლენის ასპექტები ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის მქონე პაციენტების ფსიქიკურ მდგომარეობაზე

<sup>1</sup>ვ.ოგორენკო, <sup>2</sup>ა.კირიჩენკო, <sup>3</sup>ვ.კორნაკი, <sup>4</sup>ო.გენენაია, <sup>4</sup>ნ.ტომასი

<sup>1</sup>დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია; <sup>2</sup>დნეპრის ტრადიციული და არატრადიციული მედიცინის სამედიცინო ინსტიტუტი; <sup>3</sup>ეროვნული სამეცნიერო ცენტრი "ნ.სტრაჟესკას სახ. კარდიოლოგიის ინსტიტუტი", კიევი; <sup>4</sup>საქალაქო საავადმყოფო №2, ზაპოროჟიე, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა COVID-19-ის ეპიდემიის გავლენის ზოგიერთი ასპექტის განსაზღვრა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აივ) მქონე პაციენტების ფსიქიკურ მდგომარეობაზე.

გამოკვლეულია აივ-ით განპირობებული დაავადებების მქონე 146 პაციენტი, რომლებიც მიმართავენ კომუნალური საწარმოს "სოციალურად მნიშვნელოვანი დაავადებების დნეპროპეტროვსკის საოლქო ცენტრი" პოლიკლინიკურ განყოფილებას 2020 წლის სექტემბერ-ოქტომბერში. აივ-ინფექციის მქონე პაციენტებს ჩატარდათ ანონიმური გამოკითხვა დამოუკიდებლად შემუშავებული კითხვარის გამოყენებით, შფოთვის ხარისხის დონის კვლევისათვის - აბიზიუკის შფოვის ტესტი.

რესპოდენტებს შორის ბოლო ექვსი თვის განმავლობაში შფოთვის გაძლიერების სისშირემ შეადგინა 15,75%, ინსომიის, წონის დაქვეითების, კვებითი ქცევის აშლილობის სისშირემ - 12,32%; 15 (10,42%) შემთხვევაში COVID-19-ის შესახებ ინფორმაციის ხილვისას აღინიშნა შიშის მწვავე გრძობა, გულის ცემის გაძლიერება, ჰაერის უკმარისობა, გულმკერდის არეში მოჭერის შეგრძნება, პანიკა. გამოვლინდა სიტუაციური შფოთვის საშუალო მაჩვენებლის მაღალი დონე - 7,8 (1,3) სტანინები - M (SD), რომლის სტრუქტურაში სტარბობს "დაცვის სოციალური რეაქციები", ფობიური კომპონენტი და პერსპექტივის შფოთვითი შეფასება.

აივ-ინფიცირებულთა 74,6% მკაცრად იცავდა COVID-19-გან დამატებითი დაცვის წესებს, 63,01% ადამიანის თავშეყრის ადგილებს თვლიდა საფრთხედ თავისი ჯანმრთელობისათვის, 52,74%-ს ეშინოდა COVID-19-ით დაავადების, 49,31% კი ჰქონდა მომატებული ინტერესი COVID-19-ის მიმართ უკრაინასა და მსოფლიოში. რესპოდენტები იყენებდნენ დაცვის შემდეგ დამატებით საშუალებებს: თვითიზოლაცია (60%), დისტანციის მკაცრად დაცვა (75%), საკუთარი და საოჯახო ნივთების დეზინფექცია (10%).

აივ-ინფექციის მქონე პაციენტების ფსიქიკური მდგომარეობის შესწავლით კორონავირუსული პანდემიის პერიოდში გამოვლინდა დისტრესის სიმპტომების არსებობა: შფოთვით-დებრესიული აშლილობების გამოვლინებების გამოხატვა, ინსომია, ფიქსაცია საკუთარ ფიზიკურ მდგომარეობაზე, სოციალური იზოლაციის და დისტანცირების გაძლიერება. აივ-ინფიცირებულთა ფსიქიკური მდგომარეობის თავისებურებების ღრმა კვლევამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს სამედიცინო-სოციალური დახმარების ორგანიზების გაუმჯობესებას COVID-19-ის პანდემიით შექმნილ პირობებში.

## ARV DRUG RESISTANCE MUTATIONS AMONG A6 SUBTYPE PLWH IN KAZAKHSTAN

<sup>1</sup>Nurzhitov N., <sup>1</sup>Sanaubarova A., <sup>2</sup>Nugmanova Zh., <sup>2</sup>Ali S., <sup>3</sup>Akbay B.

<sup>1</sup>S. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Epidemiology with HIV course, Almaty;  
<sup>2</sup>Nazarbayev School of Medicine, Nur-Sultan; <sup>3</sup>Kazakh Scientific Center of Dermatology  
and Infectious Diseases, Almaty, Kazakhstan

According to antiretroviral therapy (ART), which has transformed HIV infection from fatal to chronic [1], the life expectancy of HIV-infected people, including PLWH over 50 years of age, is increasing in all countries of the world. In 2019, there were approximately 2.9 (2.6–3.1) million people living with HIV in low- and middle-income countries aged 50 and over. And in high-income countries, approximately 30% of the total adult population living with HIV is 50 years of age or older [2]. At the same time, it has been shown that the life expectancy of HIV-infected individuals, even those receiving ART for a long time, is still significantly shorter than that of uninfected people [3-5]. Despite the undoubted benefits, combination ART does not fully restore health. A number of epidemiological, clinical and pathogenetic data indicate that HIV-infected individuals, despite receiving ART, are at higher risk of certain age-associated diseases, and this risk is partly due to irreversible HIV-associated immunological dysfunctions [6]. For reasons that are not yet understood, the life expectancy of HIV-infected people receiving ART for a long time is significantly shorter than that of uninfected people [7-9].

The Joint United Nations Program has established a 90-90-90 strategy that targets to reduce the number of new HIV infections to 500,000 per year by 2020 [10,11]. To achieve this ambitious goal, 90% of all people living with HIV (PLWH) will know their HIV status, 90% of all people with diagnosed HIV will receive sustained ART and 90% of all people receiving ART will have viral suppression i.e. viral load <1000 copies/mL, leading to reduced viral load at individual and community level [12]. To effectively achieve the 90-90-90 target, it is imperative to control the development of ART resistance by maintaining adherence to treatment among patients receiving ART. During replication, HIV produces a high rate of mutational variants that pose challenges to achieving effective ART therapy and viral suppression [13,14]. Factors that give rise to ART resistance mutations (ARTRM) include, sub-optimal treatment adherence, duration of viral replication maintained during incompletely suppressive therapy, effect of ARTRM on drug susceptibility and virus replication, and the ease of acquisition of a particular ARTRM. All ARTRMs can be classified as primary ARTRMs that directly weaken drug susceptibility or accessory ARTRMs that either contribute to the fitness of variants carrying primary ARTRMs or to further reduction in susceptibility to ART [15]. ART resistance can be caused by the presence of acquired drug resistant (ADR) mutations in treatment-experienced patients and/or transmitted drug resistance (TDR) mutations in treatment-naïve PLWH [16,17]. Among populations receiving NNRTI-based ART, the reported levels of NNRTI and NRTI resistance are, respectively, 50-97% and 21-91%, respectively [18].

Among PLWH, factors contributing to the development of ARTRM represent barriers in achieving the 90-90-90 target. The Department of Health and Human Services (DHHS) and the World Health Organization (WHO) have established HIV regimens that include a variety of antiretroviral therapy

(ART) medications for the treatment of HIV infected people. Common drug combinations include nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), protease inhibitor (PI), and/or integrase inhibitor (II) [19,20]. In accordance with WHO recommendations, the Ministry of Health in Kazakhstan has authorized a clinical protocol for HIV treatment. According to this protocol, ARV treatment should be administered no later than 14 days from the date of diagnosis, regardless of the clinical stage of the disease or CD4 cell count.

The aim of the study was to analyze drug resistance mutations in 676 patients (52% men and 48% women) with HIV infection of subtype A6 living in different regions of Kazakhstan.

We analyze associations between ARTRMs and the factors, such as CD4 count, viral load, ART, and infecting HIV subtype, that may be associated with and contribute to the development of ARTRMs.

**Material and methods.** This was a retrospective study for which HIV pol sequences from 676 PLWH with A6 subtype receiving ART were analyzed. All the patients were registered with Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Almaty, Kazakhstan. Blood samples from the participants were collected between 2017-2020, and analyses for CD4 count, viral load were performed using, respectively, BD FACS Count Reagent Kit™ (BD Biosciences, San Jose, USA), AmpliSens® HIV-Monitor-FRT kit (Amplisens, Moscow, Russia).

The mRNA from the blood samples was purified using Ribo-zol-C Kit (InterLabService, Moscow, Russia) and used for RT-PCR, followed by sequencing of HIV pol gene, using AmpliSens® HIV-Resist-Seq (Amplisens, Moscow, Russia), and Applied Biosystems® Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems Inc, Foster, USA). The FASTA format file with sequences was uploaded to the HIVdb Program provided by the Stanford HIV Database [1-3], and the drug resistance mutations, and scores of resistance for ARV drugs, were analyzed for each patient.

**Results and discussion.** Study participants comprised almost equally of males and females, 52% and 48%, inhabiting different regions of Kazakhstan, including Akmola, Almaty, Aktobe, Atyrau, East Kazakhstan, Karaganda, Kostanay, Kyzylorda, Mangystau, North Kazakhstan, Pavlodar, Turkistan, West Kazakhstan, Zhambyl regions. All participants were ARV-experienced individuals, with 18%, 48%, and 24% under the treatment for, respectively, less than 3 years, 3-5 years, and 6-8 years (Figure 1A). The subtype A6 was predominantly represented in 56% participants, while 42% were infected with CRF\_02\_AG (Figure 1B).

**ART distribution.** The Ministry of Health in Kazakhstan has established a clinical protocol (protocol №97, 11.06.2020) for HIV treatment with two types of ARV cocktails; preferable and alternative. The preferable is a combination of two NRTIs and INIs, whereas alternatives consist of two NRTIs' and one NNRTI. Among our study participants with A6 subtype, 49% were taking the ARV treatment consistent with this clinical pro-

tocol (Table 1). Out of 676 (with A6 subtype), 287 (42.4%) patients were taking the alternative ARV cocktail, TDF FTC EFV, while 71 (10.5%) and 68(10%) were on the cocktails, AZT 3TC EFV and AZT 3TC NVP. Only 13 (1.9%) patients were under the preferable treatment (TDF FTC DTG). The rest were taking other types of cocktails (Table 1).

**CD4 count and viral load.** We found that, from 676 patients with A6 subtype, 199 (29.4%) the study participants exhibited

low CD4 cell count (below 200 cells/mm<sup>3</sup>), while 342 (50.6%) and 135 (20%) showed, respectively, medium (200-500 cells/mm<sup>3</sup>) and high (above 500 cells/mm<sup>3</sup>) CD4 count (Table 1) at the time of enrolment. Further, 27 (4%) participants had undetectable viral load (below 400 copies/ml), while 219 (32.4%), 232 (34.3%), and 198 (29.3%), showed, respectively, low (<1000 copies/ml), medium (10,000 – 100,000 copies/ml) and high (above 100,000 copies/ml) viral load (Table 1).

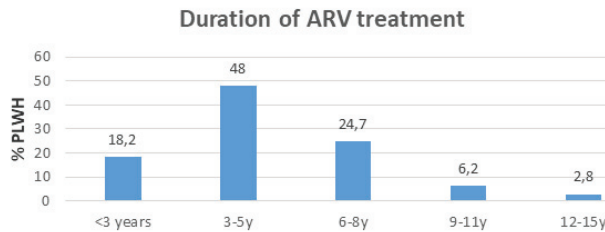


Figure 1A

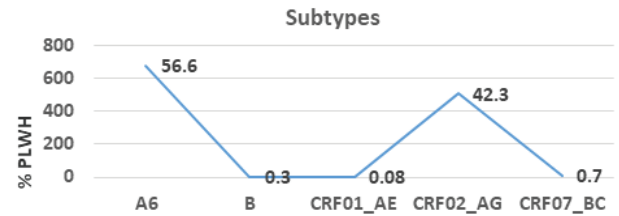


Figure 1B

Fig. 1. Distribution of study group with respect to: (A) Duration of ARV treatment, (B) Subtypes

Table 1. Association between CD4 count (cells/mm<sup>3</sup>), Viral load (copies/ml) and the type of ARV cocktail among A6 subtype participants

ARV classification	ARV cocktail	Number of PLWH	CD4 count (cells/mm <sup>3</sup> )			Viral load (copies/ml)			
			Low	Medium	High	Undetectable	Low	Medium	High
Only NRTI	AZT 3TC ABC	17 (2.5%)	4 (2%)	8 (2,3%)	5 (3.7%)	0 (0.00%)	9 (4,1%)	5 (2,1%)	3 (1,5%)
	AZT 3TC TDF	3 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	1 (3,7%)	0 (0.00%)	2 (0,9%)	0 (0.00%)
	ABC 3TC TDF	1 (0.15%)	1 (0.5%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.5%)
	TDF FTC ABC	3 (0.4%)	0 (0.00%)	3 (0.9%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (1,3%)	0 (0.00%)
NRTI NRTI NNRTI	ABC 3TC EFV (alternative)	23 (3,4%)	5 (2,5%)	15 (4,4%)	3 (2,2%)	1 (3,7%)	5 (2,3%)	9 (3,9%)	8 (4%)
	ABC 3TC NVP	10 (1,5%)	2 (1%)	8 (2,3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)	6 (3%)
	ABC 3TC ETV	1 (0.15%)	0 (0.00%)	1 (0.3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.4%)	0 (0.00%)
	AZT 3TC NVP	68 (10%)	22 (11%)	34 (9,9%)	12 (8,9%)	2 (7,4%)	19 (8,7%)	23 (9,9%)	24 (12,1%)
	AZT 3TC EFV	71 (10,5%)	19 (9,5%)	39 (11,4%)	13 (9,6%)	6 (22,2%)	24 (11%)	25 (10,8%)	16 (8,1%)
	AZT 3TC ETV	1 (0,15%)	0 (0.00%)	1 (0,3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0,5%)
	D4t 3TC EFV	1 (0.15%)	0 (0.00%)	1 (0.3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.5%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	TDF FTC ETR	3 (0.4%)	2 (1%)	1 (0,03%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)
	TDF FTC EFV (alternative)	287 (42,4%)	88 (44,2%)	140 (40,9%)	59 (43,7%)	10 (37%)	91 (41,5%)	102 (44%)	84 (42,4%)
	TDF FTC NVP	9 (1,3%)	4 (2%)	5 (1,5%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0,9%)	1 (0.4%)	6 (3%)

	TDF FTC RPV	2 (0,29%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (1,5%)	0 (0,00%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0 (0,00%)
<b>NRTI NRTI PI</b>	ABC 3TC DRV	13 (1,9%)	3 (1,5%)	9 (2,6%)	1 (0,5%)	1 (3,7%)	4 (1,8%)	2 (0,9%)	6 (3%)
	ABC 3TC LPV/r	24 (3,6%)	7 (3,5%)	10 (2,9%)	7 (5,2%)	1 (3,7%)	9 (4,1%)	8 (3,4%)	6 (3%)
	ABC FTC LPV/r	2 (0,29%)	0 (0,00%)	2 (0,6%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0 (0,00%)
	AZT 3TC LPV/r	53 (7,8%)	12 (6%)	26 (7,6%)	15 (11,1%)	1 (3,7%)	14 (6,4%)	26 (11,2%)	12 (6,1%)
	D4t 3TC LPV/r	1 (0,15%)	0 (0,00%)	1 (0,3%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,5%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	D4t FTC LPV/r	1 (0,15%)	0 (0,00%)	1 (0,3%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,4%)	0 (0,00%)
	TDF 3TC LPV/r	2 (0,29%)	1 (0,5%)	1 (0,3%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,4%)	1 (0,5%)
	TDF FTC DRV (alternative)	10 (1,5%)	2 (1%)	7 (2,05%)	1 (0,5%)	1 (3,7%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)	5 (2,5%)
	TDF 3TC DRV (alternative)	1 (0,15%)	1 (0,5%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,4%)	0 (0,00%)
	TDF FTC LPV/r	31 (4,6%)	7 (3,5%)	14 (4,1%)	10 (7,4%)	1 (3,7%)	14 (6,4%)	8 (3,4%)	8 (4,04%)
	AZT 3TC DRV	6 (0,9%)	3 (1,5%)	1 (0,3%)	2 (1,5%)	0 (0,00%)	2 (0,9%)	3 (1,3%)	1 (0,5%)
<b>NRTI NRTI INI</b>	ABC 3TC DTG	16 (2,4%)	9 (4,5%)	5 (1,5%)	2 (1,5%)	0 (0,00%)	6 (2,7%)	4 (1,7%)	6 (3%)
	AZT 3TC DTG	2 (0,29%)	0 (0,00%)	2 (0,6%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (0,9%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	TDF FTC DTG (preferable)	13 (1,9%)	6 (3%)	5 (1,5%)	2 (1,5%)	2 (7,4%)	8 (3,7%)	1 (0,4%)	2 (1,01%)
	ABC FTC DTG	1 (0,15%)	0 (0,00%)	1 (0,3%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,5%)
	<b>Total</b>	<b>676 (100%)</b>	<b>199 (29,4%)</b>	<b>342 (50,6%)</b>	<b>135 (20%)</b>	<b>27 (4%)</b>	<b>219 (32,4%)</b>	<b>232 (34,3%)</b>	<b>198 (29,3%)</b>

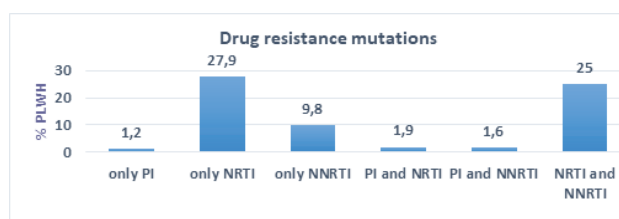


Fig. 2. Drug resistance mutations among PLWH: (2A) A6 subtype

**Occurrence of drug resistance mutations.** Based on analysis carried out using the Stanford HIV database, total 1193 sequences, out of 676 participants with A6 subtype, 263 (38.9%) showed the presence of drug resistance mutations. Specifically, the distribution of various types of ART resistance was: 8 (1.2%) PI, 189 (27.9%) NRTI, 66 (9.8%) NNRTI, 13 (1.9%) PI and NRTI, 11 (1.6%) PI and NNRTI, 169 (25%) NRTI and NNRTI (Fig. 2A).

#### Antiretroviral drug resistance

##### PI

Among our study group, fewer patients were found resistant to PI than those to NRTI or NNRTI (Figure 3 and Figure 4). Out of 676 participants with A6 subtype, there were three (0.4%) patients with high level resistance to FPV/r and one (0.1%) each for ATV/r, LPV/r, NFV and TPV (Figure 3A). Intermediate resistance for IDV/r one(0.1%), LPV/r two(0.4%) and for NFV five(0.7%) patients. Low-level resistance was found for NFV five(0.7%), for DRV/r, FPV/r, SQV/r among two (0.3%), and for IDV and TPV/r in one (0.1%) patient. Some patients also showed potential low-resistance to the above-mentioned PIs (Figure 3A).

In this context, when opposed to a wild-type virus, "susceptible" implies no evidence of decreased ARV susceptibility. "Potential low-level resistance" implies presence of mutations that suggest previous ARV exposure or of mutations that are associated with drug resistance only when they occur in the presence



of other mutations. "Low-level resistance" is used to describe mutations that confer lower ARV susceptibility in vitro, or mutations that lead to poor virological response to ARV treatment in a patient. "Intermediate resistance" signifies a high probability of a drug's activity being decreased, whereas "high-level resistance" means the expected level of resistance is close to that seen in viruses with the highest levels of in vitro drug resistance, or that clinical evidence exists showing that patients infected with viruses with such mutations have little to no virological response to ARV treatment [15,16].

**NRTI**

We found 124 (18.3%) patients with high level resistance to FTC or 3TC, while 63 (9.3%), 62 (9.1%), 26 (3.8%), 23 (3.4%), and 12 (1.8%) were found resistant to, respectively, ABC, DDI, D4t, TDF, and AZT (Figure 3B). Other levels of resistance were

observed among the participants as follows: Intermediate: D4t (6.1%), ABC (3.7%), DDI (3.1%), TDF (4.9%), AZT (1.3%), FTC and 3TC (0.9%); low-level: ABC (7.2%), DDI (4.6%), D4t (1.9%), AZT (0.7%), TDF (2.8%), 3TC and FTC (0.9%), potential low-level: DDI (3.5%), D4t (0.6%), AZT (0.4%), TDF (0.3%) (Figure 3B).

**NNRTI**

Among the study participants, different levels of resistance to NNRTI were observed as follows: High level: NVP (30.2%), EFV (29%), RPV (10.2%), DOR (6.2%), ETR (3.2%) (Figure 3C); intermediate: DOR (9.3%), ETR (7.1%), RPV (1.9%), NVP (0.7%), EFV (1.3%); low-level: RPV (9%), DOR (3.1%), ETR (1.9%), EFV (0.7%), NVP (0.1%), potential low-level: ETR (9.8%), NVP (0.7%), RPV (0.9%), EFV (0.7%), DOR (1%) (Figure 3C).

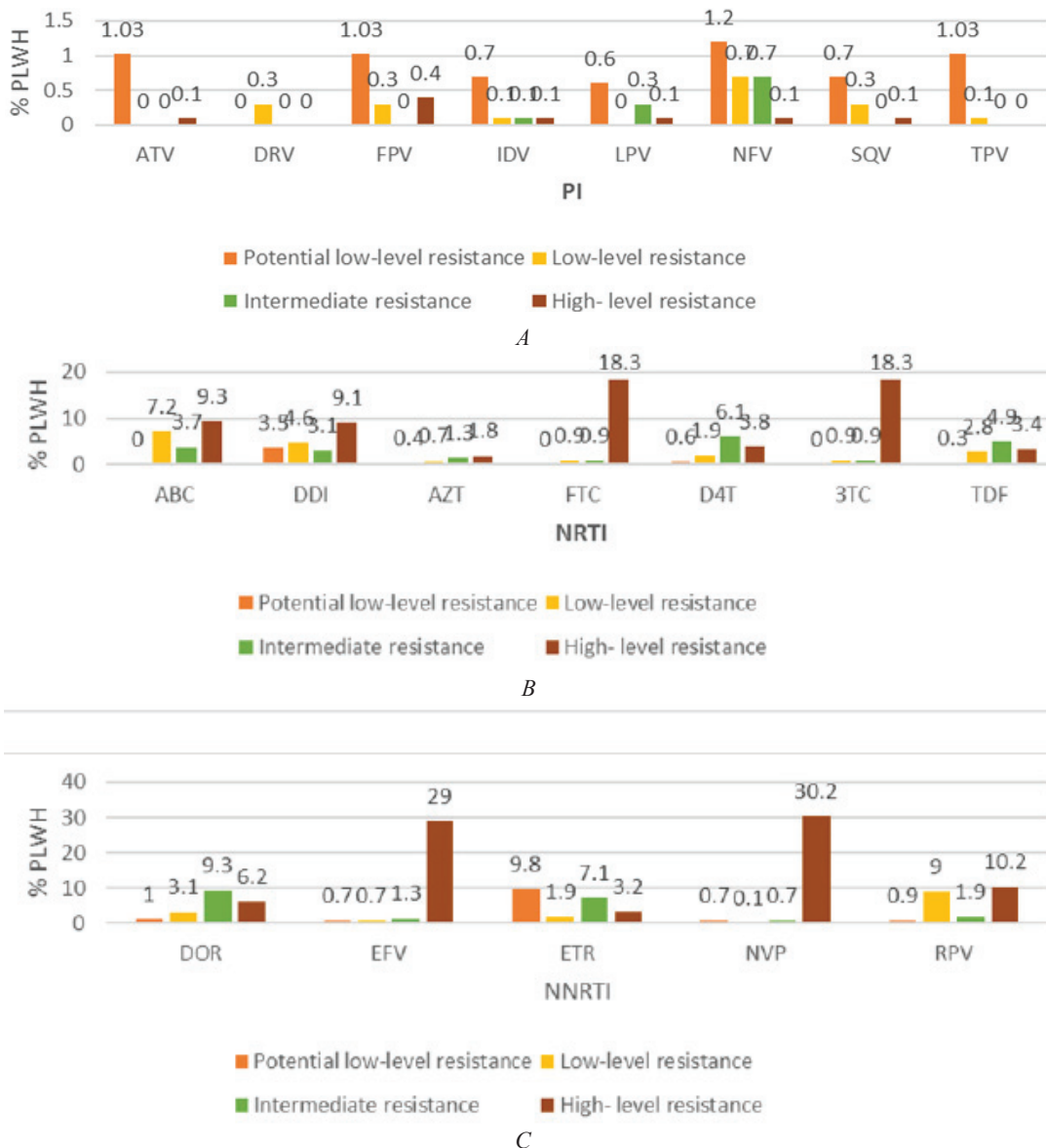


Fig. 3. Antiretroviral drug resistance of A6 subtype participants:  
(A) PI - /r: ritonavir-boosted ATV: atazanavir; DRV: darunavir; FPV: fosamprenavir; IDV: indinavir; LPV: lopinavir; NFV: nelfinavir; SQV: saquinavir; TPV: tipranavir.  
(B) NRTI - ABC: abacavir; AZT: zidovudine; D4T: stavudine; DDI: didanosine; FTC: emtricitabine; 3TC: lamivudine; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.  
(C) NNRTI - DOR: doravirine; EFV: efavirenz; ETR: etravirine; NVP: nevirapine; RPV: rilpivirine

*Analysis of DRMs associated between ART components with PI, NRTI and NNRTI*

*PI*

In our work on mutations, we found that among 676 patients with the A6 subtype, who were taking cocktail NRTI NRTI PI frequent mutations PI major and PI accessory were M46I, I50IV and L33F, L10F, for cocktail NRTI NRTI NNRTI mutations of PI were M46I, K43T, I50D, L89V. ARV cocktails AZT 3TC LPV and TDF FTC EFV showed combined mutations for PI, NRTI and NNRTI. M46I is nonpolymorphic PI major mutation, primarily by IDV, NFV, FPV, ATV and LPV, in ARV- naive patients M46I occurs in about 0.1% to 0.4% of viruses, with the highest prevalence occurring in CRF01\_AE, occurs in about 20% of PI-treated patients, increases PR catalytic efficiency, associated with reduced susceptibility to ATV, FPV, IDV, LPV and NFV [4,5]. L33F nonpolymorphic PI accessory mutation that occurs in up to 1.0% of subtypes A6, CRF02\_AG viruses from ARV-naive patients, in combination with other PI-resistance mutations it is associated with reduced susceptibility to each of the PIs [5]. L89V is an accessory mutation selected by IDV, NFV, FPV and LPV, DRV. K43T PI- selected accessory mutation associated with reduced susceptibility to TPV [6].

*NRTI*

Among HIV infected 676 participants frequent mutations NRTI were A62V, M184V, K65R and D67N. We also found that A62V occurs for all types of ARV cocktails, frequency 78.3%. A62V is an accessory mutation that often occurs with K65R or Q151M [7]. M184V causes low-level resistance to ABC and DDI, also found in most patients with virological failure on 3TC or FTC. K65R is selected by TDF, ABC and D4T, DDI and rarely 3TC. K65R + M184V appear sufficient to abrogate the NRTI activity of a regimen comprising ABC, TDF or D4T plus a cytosine analog suggesting that despite the relatively low-levels of reduced susceptibility associated with K65R and highly clinically relevant [7,8].

*NNRTI*

We found also that, NNRTI's frequent mutations for A6 subtype patients were K103N (33.6%), G190S(23.1%) and E138A(15.5%). K103N mutation selected in patients receiving NVP, EFV and reduces them. According to the RPV package insert, the presence of E138A prior to the therapy may reduce the antiviral activity of RPV [9,10]. A98G selected in persons receiving NVP and EFV and in vitro by NVP. G190S is the most commonly occurring NNRTI- resistance DRM in subtype A6 viruses from the countries of the former Soviet Union because the wildtype glycine in this lineage CGC requires just a single G-to-A mutation for G190S to develop [11-13].

In this study we analyzed 676 blood samples of HIV positive patients with A6 subtype, receiving ART from all regions of Kazakhstan to determine drug resistance mutations and their association with factors including CD4 count, viral load, ART components and HIV subtypes.

Subtype A6 evolved as an indigenous HIV variant in former Soviet Union countries and is still predominantly prevalent in this region, including Kazakhstan [21,22]. It is now known that certain ARTRMs are more prone to be found by particular subtypes. Some studies revealed that subtypes may have association with ARV therapy response [23]. No such reports are available about the prevalence of ARTRM, or their association with the HIV variants prevalent, in Kazakhstan. A 2007 study reported that majority of HIV subtype A sequences derived from Russia and Kazakhstan patients carried a secondary mutation, V77I, and two additional silent mutations, in protease. This frequency

has been defined as “V77I haplotype” and has been found in 47 (58.7%) of A subtype sequences, implying a common origin of these circulating variants [24]. In agreement with this observation, among our patients, 93 (15%) carried the V77I mutation in protease, with 89 (96%) of them infected with subtype A6 subtype.

*ARV distribution*

Preferable or alternative ARV cocktails are prescribed for HIV positive patients in Kazakhstan [25]. Among our study participants with A6 subtype, 42.4% were receiving the alternative cocktail, TDF FTC EFV cocktail, while 10.5%, 10%, respectively, AZT 3TC NVP, AZT 3TC EFV, which were neither preferable, nor alternative (Table 1). It is known that stavudine (D4T) and zidovudine (AZT) are not recommended as first-line therapy in the US and Europe. Likewise, in Kazakhstan, AZT and D4T are not included to the list of recommended drug combinations in clinical protocol for HIV treatment. However, in most countries of Asia, the most prescribed first-line regimens still contain either D4T or AZT, since they more affordable [26,27].

*The occurrence of drug resistance mutations*

NNRTI, NRTI+NNRTI, and NRTI (Figure 2A). Recent studies report that rates of ARV resistance rise with time on ARV [28].

We found that in our study cohort, some particular mutations occurred frequently, namely, NRTI accessory A62V (78.3%) and this non- polymorphic mutation that often occurs in combination with the multi- NRTI resistance mutations K65R or Q151M, also widespread in subtype A viruses in former Soviet Union countries including Kazakhstan [29]. NNRTI major K103N (33.6%) nonpolymorphic mutation selected in patients receiving NVP and EFV, it reduces them susceptibility by about 50 and 20- fold. NRTI major M184V (34.5%). M184V is an NRTI mutation known to occur frequently among ARV experienced individuals and this mutation is selected by 3TC/FTC and reduces susceptibility to these drugs > 100- fold and also causes low-level resistance to ABC, DDI, in contrast increases susceptibility to AZT, D4T and TDF [30].

*Drug resistance scores*

Among our patients, we found that levels of resistance to NRTI and/or NNRTI were higher than resistance to PI (Figure 3), that may be explained by the fact that the majority of patients were under the ARV treatment for subtype A6 participants in such combination as NRTI NRTI NNRTI (70.2%), whereas 21.33% of PLWH were taking NRTI NRTI PI, only NRTI (3.45%) and NRTI NRTI INI (4.74%) (Table 1).

A major reason for the development of ARV resistance mutations is insufficient adherence to the ARV regimen. This can be associated with difficulties to access healthcare, stigmatization of HIV, and a shortage of medications due to prohibitive cost or other factors [31,32]. The development of ARV resistance mutations makes it difficult to maintain suppression of viral load, posing a health challenge for the patients while simultaneously making them a risk for onward HIV transmission [33].

**Acknowledgements.** SA received funding for this study by Nazarbayev University and Kazakh National Medical University under the PhD work. SA and SV received funding for this study by the National Institute On Drug Abuse of the National Institutes of Health under Award Number R03DA052179. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of Nazarbayev University or the National Institutes of Health.

Division of Global HIV and TB (DGHT), for the critical review of this manuscript.

## REFERENCES

1. Rhee, S.Y., et al., Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. // *Nucleic Acids Res*, 2003. 31(1): p. 298-303.
2. Shafer, R.W., Rationale and uses of a public HIV drug-resistance database. // *J Infect Dis*, 2006. 194 Suppl 1: p. S51-8.
3. LLC., T.S., StataCorp. Stata Statistical Software: Release 17. College Station. 2017.
4. Zarandia, M., et al., HIV-1 genetic diversity and genotypic drug susceptibility in the Republic of Georgia. // *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006. 22(5): p. 470-6.
5. Carr, J.K., et al., Outbreak of a West African recombinant of HIV-1 in Tashkent, Uzbekistan. // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. 39(5): p. 570-5.
6. McCormick, A.L., et al., Impact of the N348I mutation in HIV-1 reverse transcriptase on nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance in non-subtype B HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011. 55(4): p. 1806-9.
7. Scherrer, A.U., et al., Improved virological outcome in White patients infected with HIV-1 non-B subtypes compared to subtype B. *Clin Infect Dis*, 2011. 53(11): p. 1143-52.
8. Eyzaguirre, L.M., et al., Genetic characterization of HIV-1 strains circulating in Kazakhstan. // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007. 46(1): p. 19-23.
9. Liu, P., et al., Adherence, virological outcome, and drug resistance in Chinese HIV patients receiving first-line antiretroviral therapy from 2011 to 2015. // *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97(50): p. e13555.
10. Brooks, K., et al., Treatment failure and drug resistance in HIV-positive patients on tenofovir-based first-line antiretroviral therapy in western Kenya. // *J Int AIDS Soc*, 2016. 19(1): 20798.
11. Bender, M.A., et al., Cost-effectiveness of tenofovir as first-line antiretroviral therapy in India. // *Clin Infect Dis*, 2010. 50(3): p. 416-25.
12. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization. 2016; Available from: <https://www.who.int/hiv/pub>
13. Beyrer, C. and A. Pozniak, HIV Drug Resistance - An Emerging Threat to Epidemic Control. // *N Engl J Med*, 2017. 377(17): p. 1605-1607.
14. Clavel, F. and A.J. Hance, HIV drug resistance. *N Engl J Med*, 2004. 350(10): p. 1023-35.
15. Paredes, R. and B. Clotet, // Clinical management of HIV-1 resistance. *Antiviral Res*, 2010. 85(1): p. 245-65.
16. Yeganeh, N., et al., Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Resistance and Transmission in Mother-Infant Pairs Enrolled in a Large Perinatal Study. // *Clin Infect Dis*, 2018. 66(11): p. 1770-1777.
17. Phillips, A.N., et al., Cost-effectiveness of public-health policy options in the presence of pretreatment NNRTI drug resistance in sub-Saharan Africa: a modelling study. // *Lancet HIV*, 2018. 5(3): p. e146-e154.
18. Young, S.D., et al., L-743, 726 (DMP-266): a novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. // *Antimicrob Agents Chemother*, 1995. 39(12): p. 2602-5.
19. Johnson, M.A., et al., Clinical pharmacokinetics of lamivudine. // *Clin Pharmacokinet*, 1999. 36(1): p. 41-66.
20. Kearney, B.P., J.F. Flaherty, and J. Shah, Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. // *Clin Pharmacokinet*, 2004. 43(9): p. 595-612.
21. Stadel, K.M. and D.D. Richman, Rates of emergence of HIV drug resistance in resource-limited settings: a systematic review. // *Antivir Ther*, 2013. 18(1): p. 115-23.
22. Global HIV & AIDS statistics - 2018. 2019 [cited 2020 Apr]; Available from: <https://aidsinfo.unaids.org>
23. Kemnic TR, G.P., HIV Antiretroviral Therapy, ed. T.I.F.S. Publishing. 2020: StatPearls [Internet].
24. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of HIV infection in adults. 2017 [cited 2020 June]; Available from: <https://itpcru.org/2018/06/19/klinicheskij-protokol-diaagnostiki-i-lecheniya-vich-infektsii-u-vzroslyh/>.
25. Clutter, D.S., et al., HIV-1 drug resistance and resistance testing. // *Infect Genet Evol*, 2016. 46: p. 292-307.
26. 90–90–90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2017 [cited 2020 June]; Available from: <https://www.unaids.org>
27. Abram, M.E., et al., Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication. // *J Virol*, 2010. 84(19): p. 9864-78.
28. Coffin, J.M., HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. // *Science*, 1995. 267(5197): p. 483-9.
29. Levy, D.N., et al., Dynamics of HIV-1 recombination in its natural target cells. // *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(12): p. 4204-9.
30. Mansky, L.M., The mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 is influenced by the vpr gene. // *Virology*, 1996. 222(2): p. 391-400.
31. Zhang, F., et al., An analysis of drug resistance among people living with HIV/AIDS in Shanghai, China. // *PLOS ONE*, 2017. 12(2): p. e0165110.
32. Ndahimana, J., et al., Drug resistance mutations after the first 12 months on antiretroviral therapy and determinants of virological failure in Rwanda. // *Trop Med Int Health*, 2016. 21(7): p. 928-35.
33. HIV drug resistance report. 2019 [cited 2020 July]; Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2019/en/>.

## SUMMARY

### ARV DRUG RESISTANCE MUTATIONS AMONG A6 SUBTYPE PLWH IN KAZAKHSTAN

<sup>1</sup>Nurzhitov N., <sup>1</sup>Sanaubarova A., <sup>2</sup>Nugmanova Zh., <sup>2</sup>Ali S., <sup>3</sup>Akbay B.

<sup>1</sup>S.Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Epidemiology with HIV course, Almaty; <sup>2</sup>Nazarbayev School of Medicine, Nur-Sultan; <sup>3</sup>Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Almaty, Kazakhstan

The Department of Health and Human Services and the World Health Organization (WHO) have established HIV regimens that include a variety of antiretroviral therapy (ART) medications for the treatment of HIV infected people. The Ministry of Health in Kazakhstan has authorized a clinical protocol (№97, 11.06.2020) for HIV treatment in accordance with WHO recommendations. For HIV treatment two types of ARV cocktails are recommended: preferable and alternative. The preferable is a combination of two NRTIs and INIs, whereas alternatives consist of two NRTIs' and one NNRTI. According to this pro-

tolol, ARV treatment should be administered no later than 14 days from the date of diagnosis, regardless of the clinical stage of the disease or CD4 cell count. The aim of the study was to analyze drug resistance mutations in 676 patients (52% men and 48% women) with HIV infection of subtype A6 living in different regions of Kazakhstan. ARV therapy was received by 18% of patients for less than 3 years; 48% - for 3-5 years; 24% for 6-8 years. The preferable ARV therapy was received by 49% of patients; 42.4% of patients received alternative therapy; 8.6% of patients took other types of cocktails. It was concluded that the main reason for the development of mutations of resistance to ARV drugs is insufficient adherence to the ARV therapy regimen. This may be due to difficulties in accessing medical care, stigmatization of HIV and a shortage of medicines due to exorbitant costs or other factors. The development of mutations of resistance to ARV drugs makes it difficult to maintain viral load suppression, creating a problem for the health of patients and at the same time increasing the risk of further HIV transmission.

**Keywords:** HIV, antiretroviral drug resistance.

## РЕЗЮМЕ

### МУТАЦИИ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ У ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ, С ПОДТИПОМ А6 В КАЗАХСТАНЕ

<sup>1</sup>Нуржигитов Н., <sup>1</sup>Санаубарова А., <sup>2</sup>Нугманова Ж.,  
<sup>2</sup>Али С., <sup>3</sup>Акбай Б.

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра эпидемиологии с ВИЧ, Алматы; <sup>2</sup>Назарбаевский медицинский институт, Нур-Султан; <sup>3</sup>Казахский научный центр дерматологии и инфекционных болезней, Алматы, Казахстан

Министерство здравоохранения и социальных служб и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработали схемы лечения ВИЧ, включающие различные антиретровирусные препараты (АРВТ, АРТ) для лечения ВИЧ-инфицированных людей. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, Министерство здравоохранения Казахстана разработало клинический протокол (№97, 11.06.2020), согласно которому АРВ-терапию (АРВТ) следует назначать не позднее 14 дней с даты постановки диагноза, независимо от клинической стадии заболевания или количества CD4-клеток. Лечение рекомендовано проводить двумя типами АРВ-коктейлей: предпочтительный и альтернативный. Предпочтительный - комбинация двух NRTI и INI; альтернативный состоит из двух NRTI и одного NNRTI.

Цель исследования - анализ мутаций лекарственной устойчивости 676 пациентов (52% мужчин и 48% женщин) с ВИЧ-инфекцией подтипа А6, проживающих в разных регионах Казахстана.

АРВ-терапию получали 18% пациентов в течение менее 3 лет; 48% - в течение 3-5 лет; 24% - в течение 6-8 лет. Предпочтительную АРВ-терапию получали 49% пациентов; 42,4% пациентов - альтернативную. 8,6% принимали другие виды коктейлей. Делается вывод, что основной причиной развития мутаций устойчивости к АРВ-препаратам

является недостаточная приверженность следования режиму АРВ-терапии, что, по всей вероятности, связано с трудностями доступа к медицинской помощи, стигматизацией ВИЧ и нехваткой лекарств ввиду их высокой стоимости. Развитие мутаций устойчивости к АРВ-препаратам затрудняет поддержание подавления вирусной нагрузки, создавая проблемы для здоровья пациентов и повышает риск дальнейшей передачи ВИЧ.

## რეზიუმე

ანტირეტროვირუსული პრეპარატების მიმართ რეზისტენტობის მუტაციები აივ-ინფიცირებულ პირებში А6 ქვეტიპით ყაზახეთში

<sup>1</sup>ნურჯიგიტოვი, <sup>1</sup>ა.სანაუბაროვა, <sup>2</sup>ნუგმანოვა,  
<sup>2</sup>ს. ალი, <sup>3</sup>ბ. აკბაი

<sup>1</sup>ს. ასფენდიაროვის სახ. ყაზახეთის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, აივ-ის ეპიდემიოლოგიის დეპარტამენტი, ალმათი; <sup>2</sup>ნაზარბაევის სამედიცინო ინსტიტუტი, ნურ-სულთან; <sup>3</sup>ყაზახეთის დერმატოლოგიისა და ინფექციური დაავადებების სამეცნიერო ცენტრი, ალმათი, ყაზახეთი

ჯანდაცვის და სოციალური სამსახურის სამინისტრომ და ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ (ჯანმო) შეიმუშავეს აივ-ის მკურნალობის სქემები, რომლებიც მოიცავს სხვადასხვა ანტირეტროვირუსულ პრეპარატებს (ARVT) აივ-ით დაავადებულთა სამკურნალოდ. ჯანმო-ს რეკომენდაციების შესაბამისად, ყაზახეთის ჯანდაცვის სამინისტრომ შეიმუშავა კლინიკური პროტოკოლი (№ 97, 06/11/2020), რომლის მიხედვით, ანტირეტროვირუსული თერაპია (ARVT) უნდა დაიწყო დაიგნოზის დასმის დღიდან არაუგვიანეს 14 დღისა, მიუხედავად დაავადების კლინიკური სტადიის და CD4-უჯრედების რაოდენობის. მკურნალობა რეკომენდებულია ორი ტიპის ARV კოქტეილებით: სასურველი და ალტერნატიული. სასურველი წარმოადგენს ორი NRTI და INI კომბინაციას; ალტერნატიული შედგება ორი NRTI და ერთი NNRTI-სგან.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ყაზახეთის სხვადასხვა რეგიონში მცხოვრები აივ ქვეტიპის А6 ინფექციით დაავადებული 676 პაციენტის (52% მამაკაცები და 48% ქალები) წამლისადმი რეზისტენტობის მუტაციების ანალიზი. პაციენტთა 18% იღებდა ARV თერაპიას 3 წელზე ნაკლებ ხნის განმავლობაში; 48% - 3-5 წლის განმავლობაში; 24% - 6-8 წლის განმავლობაში. სასურველი ARV თერაპია მიიღო პაციენტების 49%-მა; პაციენტების 42,4% - ალტერნატიული. 8,6%-მა მიიღო სხვა სახის კოქტეილები. გამოტანილია დასკვნა, რომ ARV რეზისტენტობის მუტაციების განვითარების მთავარი მიზეზი არის ARV თერაპიის რეჟიმის შეუსრულებლობა, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს ჯანდაცვაზე წვდომის სირთულით, აივ-ის სტიგმატიზაციით და მედიკამენტების ნაკლებობით. ARV რეზისტენტობის მუტაციების განვითარება ართულებს ვირუსული დატვირთვის დათრეუნვას, რაც ჯანმრთელობის პრობლემებს უქმნის პაციენტებს და ზრდის აივ-ინფექციის შემდგომი გადაცემის რისკს.

## МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

Умаров Ф.Х., Матанов З.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии»  
Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Метаболические нарушения скелета по своей значимости занимают одно из ведущих мест по показателям прироста патологии. В настоящее время изучению остеопороза, как одной из самых актуальных проблем современной травматологии и ортопедии, посвящено множество исследований. Наряду с оптимизацией потребления кальция у детей, значительное внимание уделяется достаточному статусу витамина D.

Витамин D поддерживает формирование и обменные процессы в мышечной и костной тканях, а его дефицит создает предрасположенность к падениям [12,13], что повышает риск перелома. На фоне низкого статуса витамина D нарушается регенерация кости [7].

Проблема лечения переломов на фоне остеопороза и остеопении достаточно актуальна как у взрослых, так и у детей. В связи с этим для своевременной диагностики остеопороза у детей, в особенности с низкоэнергетическими переломами длинных костей, необходимо совершенствование методов оценки минеральной плотности кости (МПК) с целью раннего выявления изменений МПК для предупреждения повторных переломов, а для верификации выявленной патологии – совершенствование биохимических методов, отражающих процессы остеорепарации и костной резорбции, а также исследование молекулярно-генетических маркеров костного метаболизма. Адекватная терапия остеопороза, естественно, невозможна без уточнения его причин. На основе анализа результатов комплексного обследования детей и подростков необходимо верифицировать первичный или вторичный остеопороз, остеопению, разработать дифференцированную тактику хирургического лечения переломов длинных костей в условиях сниженной МПК.

Исследования Crabtree N.J. et al. [10] показали, что переломы приводят к нарушению МПК и развитию остеопении не только в травмированной кости, но и других костях скелета, что негативно отражается на процессе формирования пика костной массы у детей.

По данным Di Iorgi N. et al., во всем мире регистрируется значительная распространенность остеопенического синдрома среди практически здоровых детей, которые в анамнезе даже не имеют сопутствующей хронической соматиче-

ской патологии. В связи с этим, особое внимание уделяют формированию пика костной массы у детей и факторов, нарушающих этот процесс [11]. Общеизвестным является, что 80% прироста пиковой костной массы происходит в детском и подростковом возрасте. Недостаточное накопление пика костной массы при высоких темпах роста скелета у детей в различные периоды развития является причиной увеличения переломов в детском возрасте, что показано в работах Мальцева С.В. с соавт. в 2015-2016 гг. [4,5].

По данным множества авторов, являющихся ведущими в изучении данной патологии, МПК является одним из основных показателей прочности кости. Объективную оценку костной массы дают методы костной денситометрии, которые являются «золотым стандартом» диагностики и раннего выявления остеопении и остеопороза [1,2].

Цель исследования – определить у детей и подростков с переломами длинных костей исходные показатели минеральной плотности кости и оценить статус витамина D.

**Материал и методы.** Изучены данные клинических, рентгенологических, денситометрических и лабораторных методов исследования 156 больных детей с низкоэнергетическими переломами и 18 детей с высокоэнергетическими переломами длинных костей в возрасте от 6 до 18 лет, находившихся на обследовании и лечении в клинике детской травматологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Из 174 детей, мальчиков - 132 (75,9%), девочек - 42 (24,1%), 91 (52,3%) были в возрасте 6-10 лет, 83 (47,7%) – 11-18 лет. Из сегментов чаще всего поражалась плечевая кость – 68 (39,1%) и предплечье – 60 (34,5%) (таблица 1). По механизму травмы у 156 (89,6%) больных наблюдались низкоэнергетические переломы (падение с высоты собственного роста) и у 18 (10,4%) больных наблюдали высокоэнергетические переломы, связанные с падением с высоты и автодорожной травмой. Распределение детей по полу, возрасту, механизму полученной травмы и поврежденным сегментам на фоне сниженной МПК представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение детей (%) по полу, возрасту, механизму травмы и характеру повреждения

Пол		Возраст		Механизм травмы		Сегменты				
Мальчики	Девочки	6-10	11-18	Низкоэнергетический	Высокоэнергетический	Ключица	Плечевая кость	Кости предплечья	Бедренная кость	Кости голени
132 (75,9%)	42 (24,1%)	91 (52,3%)	83 (47,7%)	156 (89,6%)	18 (10,4%)	20 (11,5%)	68 (39,1%)	60 (34,5%)	6 (3,4%)	20 (11,5%)

Дети в возрасте от 1 до 5 лет в исследование не включены, так как анализ литературных источников показал, что частота переломов имела тенденцию к росту и достигала максимальных показателей у детей в препубертатном и пубертатном возрасте, когда наблюдается максимальное снижение МПК [6]. Критериями исключения пациентов из исследования служили также госпитализация позднее суток от момента травмы, присутствие сочетанных повреждений других органов и систем или наличие острых или хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной или мочевыделительной систем.

В клинике больным проводили диагностические мероприятия, включая клинические и биохимические анализы, а также динамическую рентгенографию пораженных конечностей.

МПК оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на костном денситометре DMS STRATOS (Франция) с применением евразийской нормативной базы данных. Использовали педиатрическую программу оценки МПК тел позвонков на уровне поясничного отдела позвоночника (L1 – LV, фронтальная проекция) и проксимального отдела бедренной кости (программа Dual Hip) на уровне шейки бедра Neck и подвздошной области.

Оценку МПК проводили по показателю Z-критерия на исследованных уровнях скелета, учитывая разницу между МПК обследованного пациента и среднестатистической нормой для здоровых детей и подростков того же возраста и пола. Обследование детей проводили до операции.

Статистическая обработка результатов цифровых показателей проведена с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и Stats of Statistica v6.0. Различия показателей считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Удобной для анализа показателей костной денситометрии, в том числе и у детей является классификация, принятая Международным обществом клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry — ISCD) [9].

В рекомендациях Международного общества по клинической денситометрии указано, что показатели BMD и BMC по результатам DXA у детей и подростков могут быть оценены как низкие при значении Z-критерия  $\leq -2$  SD в соответствии с возрастом и полом ребенка [7]. Показатели менее  $-2$  SD следует верифицировать как «низкая МПК относительно возраста» либо «ниже ожидаемой нормы по возрасту»; показатели от  $-2$  до  $1$  - «в пределах ожидаемой возрастной нормы».

У обследованных больных показатели денситометрического обследования следующие: у 97 (55,7%) больных детей с переломами выявлена остеопения, у 19 (10,9%) больных – остеопороз, у остальных 58 (33,3%) больных показатели МПК соответствовали нормальным значениям.

При проведении денситометрических исследований мы придерживались рекомендаций Международного общества клинической денситометрии, в которых указано, что факт снижения МПК необходимо учитывать только при наличии изменений, как минимум, в двух исследованных регионах скелета.

Что касается лечения, в условиях стационара в момент поступления пациента проводили одномоментную ручную репозицию костных отломков и иммобилизацию гипсовой шиной. В последующем определялась дальнейшая тактика лечения. При наличии показаний к проведению оперативного лечения использовали малотравматичные методы операций – закрытая репозиция и остеосинтез аппаратом

Илизарова, фиксация спицами, эластичными стержнями. Все пациенты получали симптоматическую терапию, проводились ежедневные осмотры и перевязки. Срок госпитализации составлял, в среднем,  $10 \pm 3$  койка/дней.

Всем больным проведены лабораторные исследования маркеров костного метаболизма. Программа исследования реализована с применением методов лабораторной диагностики на первые сутки после поступления в стационар. Материалом служила венозная кровь пациентов, забранная из локтевой вены утром натощак. Изучение основных показателей минерального обмена производили на основании однократного исследования в сыворотке крови концентрации общего кальция, фосфора и активности щелочной фосфатазы. Параллельно проведено исследование крови с целью определения уровня витамина D.

Известно, что кальций играет значимую роль в процессе минерализации и формирования скелета. Витамин D регулирует обмен кальция, оказывает влияние на структурно-функциональное состояние костной ткани и является регулятором минерального обмена в организме [7].

На нашем материале у обследуемых больных с переломами длинных костей анализ содержания витамина D в сыворотке крови показал, что у 7 (5,3%) мальчиков и 4 (9,5%) девочек его показатели соответствовали нормальным значениям, у 36 (27,2%) мальчиков и 12 (28,6%) девочек выявлена недостаточность витамина D, у 84 мальчика (63,7%) и 26 (61,9%) девочек – дефицит, у 5 (3,8%) мальчиков – выраженный дефицит витамина D (таблица 2). Дефицит витамина D может быть связан с диетой, в которой мало продуктов, богатых витамином D. Полученные нами данные совпадают с исследованиями витамина D у детей Украины, по данным проведенного эпидемиологического исследования только 4% детей имели нормальный статус витамина D [8].

При анализе данных биохимического исследования уровней общего кальция, фосфора и активности щелочной фосфатазы установлено, что уровень кальция у 69 (52,3%) мальчиков и 24 (57,1%) девочек был в пределах нормальных значений, у 61 (46,2%) мальчика и 17 (40,5%) девочек был ниже нормы, повышенные значения уровня кальция наблюдались у 2 (1,5%) мальчиков и у 1 (2,4%) девочки (таблицы 3,4).

Показатели фосфора у 125 (94,7%) мальчиков и у 40 (95,2%) девочек соответствовал нормальным значениям, у 4 (3%) мальчиков и у 2 (4,8%) девочек этот показатель повышен, у 3 (2,3%) мальчиков – понижен.

Уровень щелочной фосфатазы у 119 (90,2%) мальчиков и у 40 (95,2%) девочек был повышен, и только у 9 (6,8%) мальчиков и у 2 (4,8%) он соответствовал норме, у 4 (3%) мальчиков уровень щелочной фосфатазы был понижен. Щелочная фосфатаза позволяет косвенно оценить остеобластическую активность и ее повышение в сыворотке крови может отражать пролиферацию остеобластов и процесс формирования органического матрикса кости [3].

Полученные данные позволяют сделать вывод об изменениях остеобластической активности в экспериментальных сериях, т.е. косвенно оценить процесс формирования органического матрикса при возмещении костных дефектов. Общим признаком для всех групп было значительное увеличение показателей щелочной фосфатазы в послеоперационный период и на первой неделе distraction, что, по всей вероятности, является следствием активной пролиферации остеобластов в этот период. Наиболее схожей была динамика активности щелочной фосфатазы для I и II серий, III и IV, а различия максимальны для I и III, II и IV.

Таблица 2. Исходные показатели витамина D у детей с переломами длинных костей на фоне сниженной МПК

Витамин D (мальчики)				Витамин D (девочки)			
Норма (30-100 нг/мл)	Недостаточность (21-29 нг/мл)	Дефицит (10-20 нг/мл)	Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	Норма (30-100 нг/мл)	Недостаточность (21-29 нг/мл)	Дефицит (10-20 нг/мл)	Выраженный дефицит (<10 нг/мл)
7 (5,3%)	36 (27,2%)	84 (63,7%)	5 (3,8%)	4 (9,5%)	12 (28,6%)	26 (61,9%)	0 (0%)

Таблица 3. Исходные показатели кальций-фосфорного обмена у детей с переломами длинных костей на фоне сниженной МПК (мальчики)

Кальций общ.			Фосфор			Щелочная фосфатаза		
Норма (от 2 до 18 лет 2,2-2,55 ммоль/л)	Повышен	Понижен	Норма (1,30-2,26 ммоль/л)	Повышен	Понижен	Норма (от 4 до 17 лет 269,0-390,0 U/L)	Повышен	Понижен
69 (52,3%)	2 (1,5%)	61 (46,2%)	125 (94,7%)	4 (3,0%)	3 (2,3%)	9 (6,8%)	119 (90,2%)	4 (3,0%)

Таблица 4. Исходные показатели кальций-фосфорного обмена и щелочной фосфатазы у детей с переломами длинных костей на фоне сниженной МПК (девочки)

Кальций общий			Фосфор			Щелочная фосфатаза		
Норма (от 2 до 18 лет 2,2-2,55 ммоль/л)	Повышен	Понижен	Норма (1,30-2,26 ммоль/л)	Повышен	Понижен	Норма (от 4 до 17 лет 269,0-390,0 U/L)	Повышена	Понижена
24 (57,1%)	1 (2,4%)	17 (40,5%)	40 (95,2%)	2 (4,8%)	0 (0%)	2 (4,8%)	40 (95,2%)	0 (0%)

На основе исследования МПК и лабораторных показателей пациентам назначали препараты кальция и витамина D. Дети с диагнозом остеопороза дополнительно направлены к эндокринологу, нефрологу и гастроэнтерологу для исключения проявления вторичного остеопороза и своевременного патогенетического лечения в случае диагностированной патологии. Для выявления семейных случаев остеопороза и исключения генетической предрасположенности к заболеванию проведен опрос родителей детей, у которых выявлен остеопороз. Для контроля за состоянием МПК рекомендовано 1 раз в году детям проходить обследование. Предложены рекомендации по питанию и образу жизни.

Таким образом, полученные данные – низкий уровень кальция у 46,2% мальчиков и у 9,8% девочек наряду с повышенной активностью щелочной фосфатазы у 90,2% мальчиков и 95,2% девочек свидетельствуют о нарушении костного обмена после травмы, а выявленный у 63,7% мальчиков и у 61,9% девочек дефицит витамина D подчеркивает актуальность существующей проблемы и требует проведения дальнейших исследований, посвященных изучению остеопении и остеопороза у детей с целью профилактики рецидивов у детей с низкоэнергетическими переломами длинных костей.

#### Выводы.

1. Лечение низкоэнергетических переломов длинных костей у детей, возникших на фоне сниженной МПК, являются одной из актуальных проблем детской травматологии. При изучении денситометрических показателей МПК и данных биохимических исследований маркеров кальций-фосфорного обмена, щелочной фосфатазы и статуса витамина D у более половины детей с переломами длинных костей выявлены изменения этих показателей.

2. Низкая МПК, наличие гиповитаминоза D у детей с низкоэнергетическими переломами, учитывая значимость этих показателей для сращения перелома, требуют коррекции выявленных нарушений: выбора более щадящих методов лечения, назначения адекватной медикаментозной терапии, динамического наблюдения за эффективностью назначенной терапии, а у детей с подтвержденным диагнозом остеопороз – исследования МПК в динамике и консультации специалистов узкого профиля для исключения вторичного остеопороза.

3. Полученные лабораторные данные – низкий уровень кальция у 46,2% мальчиков и 9,8% девочек, наряду с повышенной активностью щелочной фосфатазы у 90,2% мальчи-

ков и 95,2% девочек, свидетельствуют о нарушении костного обмена после травмы, а выявленный у 63,7% мальчиков и у 61,9% девочек дефицит витамина D, свидетельствует об актуальности существующей проблемы и требует проведения дальнейших углубленных исследований, посвященных изучению факторов риска, приводящих к остеопении и остеопорозу у детей с целью профилактики низкоэнергетических переломов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. FRAX – новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – 15 (2); 38-44.
2. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М., ГЭОТАР-Медиа. 2010; 272 с.
3. Лунева СН, Стогов МВ, Борзунов ДЮ, Петровская НВ. Минеральный обмен и фосфатазная активность сыворотки крови в процессе репаративной регенерации костной ткани при замещении дефектов берцовых костей в эксперименте (часть 2). Гений Ортопедии. 2005; 4:72-76.
4. Мальцев СВ, Мансурова ГШ. Клиническое значение и методы определения снижения минеральной плотности кости у детей. Практическая медицина. 2016; 8(100): 87-90.
5. Мальцев СВ, Мансурова ГШ. Современные аспекты остеопороза у детей // Практическая медицина. 2015;7 (92);15-21.
6. Мансурова ГШ, Мальцев СВ. Остеопороз у детей: роль кальция и витамина D в профилактике и терапии. Практическая медицина. 2017;5(106):55-59.
7. Поворознюк ВВ, Дедух НВ, Быстрицкая МА. Витамин D в регенерации кости: от экспериментальных исследований к клинической практике // Новости хирургии. - 2020; 28(4): 428-438.
8. Поворознюк ВВ, Плудовски П (ред). Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: моногр. Киев: Издат. Заславский АЮ; 2015. 262.
9. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, Leonard MB, Kalkwarf HJ. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jan;25(1):37-47
10. Crabtree NJ, Hogler W, Cooper MS, Shaw NJ. Diagnostic evaluation of bone densitometric size adjustment techniques in children with and without low trauma fractures. *Osteoporos Int*. 2013;24 (7):2015-2024.
11. Di Iorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32 (4): 477-98.
12. Grigorie D, Sucaliuc A. Prevention of falls and fractures - to «D» or not to «D»? *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14 (2):235-237.
13. del Rey JA, Gimeno EJ, Baztán FB, Alonso CG, Lama YG, Sierra JM, Borrego RS, de la Morena JS, Pérez JAS, Llorca CV. Is Vitamin-D supplementation not useful in patients at risk of fractures and falls? *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(2):93-95.

## SUMMARY

### MINERAL DENSITY OF BONE TISSUE AND METABOLIC INDICATORS IN CHILDREN WITH FRACTURES OF LONG BONES

Umarov F., Matanov Z.

SO «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent city, The Republic of Uzbekistan

Objective - determine baseline bone mineral density in children and adolescents with low-energy fractures of long bones, assess vitamin D status.

The data of densitometric and laboratory methods of investigation of 174 sick children with fractures of long bones at the age from 6 to 18 years were studied. Of these, there were 132 boys (75,9%), and 42 girls (24,1%). Bone mineral density (BMD) was assessed by the method of dual-energy X-ray absorptiometry on a DMS STRATOS bone densitometer (France) using the Eurasian regulatory database.

Of 174 children with low-energy fractures of long bones, 97 patients were diagnosed with osteopenia, 19 - osteoporosis, and the remaining 58 patients had BMD values that corresponded to normal values. Low calcium levels in 46.2% of boys and 40.5% of girls, along with increased alkaline phosphatase activity in 90.2% of boys and 95.2% of girls, testified to impaired bone formation processes. When analyzing the content of vitamin D in the blood, 27.2% of boys and 28.6% of girls were found to be deficient, 63.7% of boys and 61.9% of girls were deficient, 3.8% of boys were severely deficient in vitamin D. At the same time, 5.3% of boys and 9.5% of girls had normal vitamin D values.

Low bone mineral density, the presence of hypovitaminosis D in children and adolescents with low-energy fractures, given the importance of these indicators for fracture healing, require correction of the identified disorders: the choice of more sparing treatment methods, the appointment of adequate drug therapy, dynamic monitoring of the effectiveness of the prescribed therapy, and in children with a confirmed diagnosis of osteoporosis - studies of bone mineral density in dynamics.

**Keywords:** children, bone mineral density, low energy long bone fractures, vitamin D deficiency, osteoporosis.

## РЕЗЮМЕ

### МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

Умаров Ф.Х., Матанов З.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии» Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

Цель исследования - определить у детей и подростков с низкоэнергетическими переломами длинных костей исходные показатели минеральной плотности кости и оценить статус витамина D.



Изучены данные денситометрических и лабораторных показателей у 174 больных детей с низкоэнергетическими переломами длинных костей в возрасте от 6 до 18 лет. Из них мальчиков было 132 (75,9%), девочек – 42 (24,1%). Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на костном денситометре DMS STRATOS (Франция) с применением евразийской нормативной базы данных.

Из 174 детей с низкоэнергетическими переломами длинных костей у 97 выявлена остеопения, у 19 – остеопороз, у остальных 58 больных показатели МПКТ были в норме. Низкий уровень кальция у 46,2% мальчиков и у 40,5% девочек, в сочетании с повышенной активностью щелочной фосфатазы у 90,2% мальчиков и 95,2% девочек, свидетельствуют о нарушении

процессов костеобразования. При анализе содержания витамина D в сыворотке крови у 27,2% мальчиков и у 28,6% девочек выявлена недостаточность, у 63,7% мальчиков и у 61,9% девочек - дефицит, у 3,8% мальчиков - выраженный дефицит витамина D. У 5,3% мальчиков и у 9,5% девочек показатель витамина D был в норме.

Низкая МПКТ, наличие гиповитаминоза D у детей и подростков с низкоэнергетическими переломами, учитывая значимость этих показателей для сращения перелома, требуют коррекции выявленных нарушений: выбора более щадящих методов лечения, назначения адекватной медикаментозной терапии, динамического наблюдения за эффективностью назначенной терапии, а у детей с подтвержденным диагнозом остеопороза – исследование МПКТ в динамике.

### რეზიუმე

ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივე და მეტაბოლური მახვენებლები ბავშვებში გრძელი ძვლების მოტეხილობით

ფ.უმაროვი, ზ.მატანოვი

ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის რესპუბლიკური სპეციალიზებული სამეცნიერო-პრაქტიკული სამედიცინო ცენტრი, ტაშკენტი, უზბეკეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვლის მინერალური სიმკვრივის საწყისი მახვენებლების და ვიტამინი D-ს სტატუსის განსაზღვრა გრძელი ძვლების დაბალენერგეტიკული მოტეხილობებით ბავშვებსა და მოზარდებში.

შესწავლილია გრძელი ძვლების დაბალენერგეტიკული მოტეხილობებით 6-18 წლის ასაკის 174 პაციენტის დენსიტომეტრიული და ლაბორატორიული მახვენებლები; მათგან ვაჟი იყო 132 (75,9%), გოგონა – 42 (24,1%). ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივე ფასდებოდა რენტგენული აბსორბციომეტრიის მეთოდით ძვლის დენსიტომეტრზე DMS STRATOS (საფრანგეთი), ევრაზიის ნორმატიული მონაცემთა ბაზის გამოყენებით.

გრძელი ძვლების დაბალენერგეტიკული მოტეხილობების მქონე 174 ბავშვიდან 97-ს გამოუვლინდა ოსტეოპენია, 19-ს – ოსტეოპოროზი, დანარჩენ 58-ს ძვლის მინერალური სიმკვრივის მახვენებლები ჰქონდა ნორმაში. კალციუმის დაბალი დონე ვაჟების 46,2%-სა და გოგონების 40,5%-ში, ტუტე ფოსფატაზას მომატებული

აქტივობის ფონზე ვაჟების 90,2%-სა და გოგონების 95,2%-ში, მიუთითებს ძვალწარმოქმნის პროცესების დარღვევაზე. სისხლის შრატში ვიტამინ D-ს შემცველობის ანალიზის მიხედვით, ვაჟების 27,2%-სა და გოგონების 28,6%-ში გამოვლინდა მისი უკმარისობა, ვაჟების 63,7%-სა და გოგონების 61,9%-ში – დეფიციტი, ვაჟების 3,8%-ში კი – გამოსატული დეფიციტი. ამასთან, ვაჟების 5,3%-სა და გოგონების 9,5%-ში ვიტამინი D-ს მახვენებელი იყო ნორმაში.

ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაბალი მახვენებლები და D-ჰიპოვიტამინოზის არსებობა დაბალენერგეტიკული მოტეხილობებით ბავშვებსა და მოზარდებში, ამ მახვენებლების მნიშვნელობის გათვალისწინებით ძვლის შესორცებისათვის, მოითხოვს გამოვლენილი დარღვევების კორექციას: მკურნალობის უფრო დამზოგველი მეთოდების შერჩევას, ადეკვატური მედიკამენტური თერაპიის დანიშვნას, დინამიკური დაკვირვებას მის ეფექტურობაზე, ხოლო ბავშვებში ოსტეოპოროზის დადასტურებული დიაგნოზით - ძვლის მინერალური სიმკვრივის კვლევას დინამიკაში.

## THE EFFECT OF ENTERAL LACTOFERRIN SUPPLEMENTATION IN PREVENTION OF MORBIDITY ASSOCIATED WITH IMMATURE DIGESTIVE TRACT IN PREMATURE INFANTS: PROSPECTIVE COHORT STUDY

Dobryk D., Dobryk O., Dobryansky D.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Pediatrics №2, Ukraine*

Prevention of necrotizing enterocolitis (NEC), late infectious complications, including late-onset sepsis, and other diseases associated with disorders of postnatal adaptation of the immature digestive tract, is one of the most pressing problems of neonatology of the 21<sup>st</sup> century. These morbidities are especially dangerous for premature babies with very low birth weight (<1500 g) at birth. The incidence of NEC in this population of infants reaches 8-10% [1] with a mortality rate of 30-50% [2]. Neonatal sepsis is diagnosed in 20-36% [3, 4] of premature babies, leading to death in 20% of children who became ill [5]. In addition to high mortality, these diseases significantly increase the risk of other serious complications of preterm birth, such as bronchopulmonary dysplasia (BPD), intraventricular hemorrhage (IVH), retinopathy of prematurity (ROP), etc. [6].

Although the pathogenesis of NEC remains incompletely understood, it is known that the occurrence of this disease is associated with immaturity of the digestive tract (insufficient local immunity, increased permeability, reduced motility, and excessive inflammatory response), enteral nutrition, insufficient intestinal blood supply, as well as abruption of the physiological formation of intestinal microbiota [7,8]. Besides NEC, these factors may play a role in the pathogenesis of other diseases, primarily sepsis, due to the entry of microorganisms into the bloodstream through the affected intestinal mucosa [9]. It should also be noted that one of the leading mechanisms of severe neonatal diseases, including NEC, ROP, BPD, and CNS lesions (IVH and periventricular leukomalacia (PVL)) in premature infants, is oxidative stress [10,11].

An important prevention strategy for these diseases is considered to be immune nutrition, one of the components of which may be lactoferrin (LF) supplementation [12]. LF is a polyfunctional iron-binding glycoprotein that in the largest amounts is present in breast milk and plays a key role in innate immunity. The ability of LF to bind iron molecules prevents the growth and reproduction of numerous pathogens, which causes a wide range of bactericidal, antiviral, and antifungal activities of this biologically active glycoprotein [13]. Since ferric iron promotes the formation of active oxygen molecules [10,14], LF potentially reduces the effects of oxidative stress, which may be an important mechanism for preventing major complications associated with preterm birth, including neuroprotection [10]. The immunomodulatory properties of LF are determined by its ability to bind to pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), in particular lipopolysaccharides (LPS) of gram-negative bacteria [15]. The formation of such bonds blocks the binding of LPS to Toll-like receptors 4 (TLR4) and L-selectin, thereby preventing the occurrence of the excessive inflammatory response [16]. LF is also able to stimulate the processes of proliferation and differentiation of the epithelium of the small intestine, which in turn affects its mass and length, as well as the production of digestive enzymes in it [17, 18]. The described properties allow considering LF as a potential modulator of postnatal adaptation of the digestive tract in premature infants and, as a means for the prevention and treatment of diseases associated with its disorders.

The results of the first randomized clinical trials of LF per-

formed by Manzoni et al. indicated a significant reduction in the incidence of late-onset sepsis (LOS) and NEC in preterm infants [19,20]. At the same time, the power of these studies was insufficient to detect a statistically significant decrease in the frequency of NEC [19,20]. The results of 6 randomized trials involving about 1,000 preterm very low birth weight infants, summarized in the Cochrane systematic review in 2017, showed a reduction of the incidence of LOS and NEC in the infants, who received LF, however, without significant impact on overall mortality [21]. These findings substantiated the need for new large-scale multicenter randomized trials. The ELFIN study [22], which involved 2,203 preterm VLBWI, found no significant reduction in the incidence of late-onset infections in infants who received LF. Similarly, the results of the LIFT study [23], which involved 1,542 infants from the same population, showed no significant differences in the NEC stage II-III and LOS occurrence, as well as in overall mortality and morbidity. However, the results of the Cochrane systematic review and meta-analysis published in 2020 [24], as well as the findings of a special sequential meta-analysis performed by Yao Gao et al. [25], indicated a possible reduction in the incidence of LOS in preterm infants who received LF prophylactically, but no effect on the incidence of clinically apparent NEC and overall mortality. This gave rise to a new wave of discussions about the effectiveness of LF in premature infants.

This study was aimed to evaluate the effect of prophylactic enteral administration of bovine LF on the incidence of severe neonatal diseases and the overall mortality of premature infants with gestational age (GA) ≤ 32 weeks.

**Material and methods.** A prospective cohort study included 126 preterm infants with a gestational age of < 32 weeks, a birth weight of < 1,500 g, who were admitted to specialized neonatal units of the Lviv Regional Clinical Hospital within 72 hours of age. An additional inclusion criterion was a tolerance of minimal enteral feeds (MEF). Exclusion criteria: the presence of significant congenital malformations, the need for total parenteral nutrition, the presence of complications and conditions at the time of involvement in the study, which significantly reduce the chances of survival (e.g., IVH grade 3-4), and the lack of informed parental consent. The study was approved by the Ethics Commission of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Appropriate written informed consent was obtained from all parents whose children were involved in the study.

A total of 126 preterm infants were enrolled in the study. 9 patients (2 in the lactoferrin group and 7 in the control group) died at <7 days of age and were excluded from the final analysis. The final cohort included 117 preterm infants, 27 of whom were randomized to receive LF (lactoferrin group), and 90 infants were included in the control group. The randomization phase of the study was completed prematurely due to the sudden cessation of lactoferrin supplies to Ukraine. After that, all hospitalized patients who met the inclusion criteria were consistently included in the control group. 4 patients (1 from the lactoferrin group, 3 from the comparison group) were transferred to another institution for surgical treatment, 3 of them (1 from the LF group, 2 from the control group) – due to confirmed NEC.

Table 1. Definition and diagnostic criteria of LOS (European Medicines Agency consensus criteria and the predictive model) [29]

<p><b>Late-onset sepsis (LOS)</b> – diagnosed after 72 hours of life for the first 3 months (89 days). Caused mainly by hospital pathogens.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diagnostic criteria for late-onset sepsis:</b></li> <li>• Need to increase the % of oxygen in the inhaled mixture or use respiratory support</li> <li>• Increased incidence of apnea and/or bradycardia</li> <li>• Unstable body temperature</li> <li>• Feeding intolerance and/or bloating.</li> <li>• Decreased urine output &lt;1 ml/kg/h.</li> <li>• Signs of decreased peripheral perfusion (symptom of “white spot” longer than 3 s, marble pattern of the skin)</li> <li>• Hypotension (with the clinical need to prescribe additional fluid or inotropes)</li> <li>• Signs of tactile hyperesthesia, lethargy or muscular hypotension</li> <li>• Increased serum C-reactive protein (CRP) &gt; 15 mg/l.</li> <li>• White blood cells &lt; 4 or &gt; 20 x10<sup>9</sup>/l or thrombocytopenia &lt; 100 x10<sup>9</sup>/l.</li> <li>• Leukocyte index &gt; 0,2.</li> <li>• Decreased glucose tolerance (glucose level &lt;2.2 or &gt;10 mmol/l)</li> <li>• Metabolic acidosis (BE &gt; -10 mmol/l).</li> </ul> <p><b>And/or positive blood culture obtained after 72 hours of life.</b></p>
---

Randomization was performed using a computer-generated sequence of random numbers. LF was administered in the first 72 hours of life after inclusion in the study at a dose of 100 mg once daily enterally (with breast milk or formula) until reaching postmenstrual age (PMA) 36 weeks or discharge (at least 4 weeks). A suspension of bovine LF “Lactoferyl” produced by LLC “EcoKids” was used, 1 drop of which contained 10 mg of LF. Infants in the control group received standard treatment.

The primary study outcome was the occurrence of LOS. The secondary outcomes were the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC), retinopathy of prematurity (ROP), severe brain injury, bronchopulmonary dysplasia (BPD), and overall mortal-

ity. Age of achieving full enteral feeds, duration of antibacterial therapy, length of stay in NICU, and the total duration of hospitalization were compared between the groups as well. NEC was diagnosed according to Bell criteria, modified by Kleigman [26]. LOS was diagnosed based on the prognostic model of the European Medicines Agency (Table 1). The diagnosis of BPD was made according to the criteria of the National Institute of Child Health and Human Development [27]. All infants involved in the study underwent brain ultrasound screening. The severity of IVH was classified based on the criteria, proposed by Papile et al. [28]. All patients were also screened by a pediatric ophthalmologist. Standard protocols of respiratory support,

Table 2. Demographic and baseline clinical characteristics

	LF group (n=27)	Control group (n=90)	P
Birth weight, g	1095,0 (860,0–1300,0) <sup>1</sup>	1150 (870,0–1300,0)	0,80
Gestational age, weeks	28,5 (27,0-31,0)	29,0 (27,0-30,0)	0,72
Gestational age < 28 weeks	9 (33,3) <sup>2</sup>	26 (38,9)	0,66
Males	13 (48,1)	52 (57,8)	0,37
Multiple pregnancy	9 (33,3)	20 (22,2)	0,24
Mother’s age, years	29 (22-36)	30 (27-35)	0,47
Antibacterial treatment during pregnancy	2 (7,4)	18 (20)	0,12
Any antenatal steroids during pregnancy	17 (62,9)	67 (74,4)	0,25
Full course of antenatal steroids during pregnancy	16 (59,2)	55 (61,1)	0,66
C-section	14 (52)	50 (55,5)	0,73
Intubation after birth	17 (62,9)	52 (59,7)	0,63
APGAR score < 7 at 5 min	18 (66,6)	68 (75,5)	0,39
APGAR score < 4 at 5 min	0 (0)	2 (2,3)	0,79
Age of admission, hours	6 (2-10)	23 (5-44)	< 0,005
Surfactant	16 (59,3)	65 (72,2)	0,39
Intubation and mechanical ventilation required	14 (51,9)	43 (47,8)	0,71
Secondary intubation required	7 (25,9)	15 (16,7)	0,28
Umbilical vein catheter	6 (22,2)	3 (3,3)	0,001
Any postnatal steroids	3 (11,1)	6 (6,8)	0,47
Blood transfusions	14 (51,9)	46 (51,1)	0,95

notes. 1 – here and below data is presented as the median, in parentheses - the upper and lower quartiles; 2 – here and further the number of cases is indicated, in parentheses – the percentage of the total count

ensuring stable hemodynamics, parenteral and enteral nutrition, prescribing antibiotics and antifungal medications, correction of anemia, metabolic disorders, etc. were used in the NICU. All children were being continuously monitored for vital signs.

Statistical analysis of the obtained data was carried out with the application of standard descriptive and comparative methods using the  $\chi^2$  and Mann-Whitney criteria, as well as Kaplan-Meyer survival analysis. Nonparametric data are presented as medians (lower and upper quartiles) unless otherwise indicated. All results were considered significant if  $p < 0.05$ .

**Results and disussion.** The groups did not differ significantly

in demographics and the frequency of perinatal risk factors, but infants from the LF group were admitted to the units significantly earlier (Table 2). Also, an umbilical vein catheter was used in this group more often (Table 2). MEF were introduced on the first day of life, but somewhat sooner in the lactoferrin group. At the same time, the duration of MEX did not differ between the groups. The proportion of infants fed with both formula and breast milk was not significantly different in the groups, although breastmilk was introduced sooner in the lactoferrin group. The numbers of feeding intolerance episodes were similar in both groups (Table 3).

Table 3. Enteral nutrition

	LF group (n=27)	Control group (n=90)	P
Age of MEF introduction, hours	7 (6,0-11,0) <sup>1</sup>	10,0 (6,0-16,0)	0,02
Duration of MEF, days	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,75
Infants fed only with formula	17 (63) <sup>2</sup>	48 (53,3)	0,55
Infants fed with formula and breast milk	10 (37)	42 (46,7)	0,55
Age of breast milk introduction, days	14,0 (12,0-23,0) <sup>1</sup>	22,5 (16,0-30,0)	0,15
Episodes of feeding intolerance	1,0 (0-2,0)	1,0 (1,0-3,0)	0,44

notes. 1 – here and below the data is presented as the median, in parentheses - the upper and lower quartiles; 2 – here and further the number of cases is indicated, in parentheses – the percentage of the total count; MEF – minimal enteral feeds

Table 4. Main neonatal morbidity

	LF group (n=27)	Control group (n=90)	p
LOS			
All infants	8 (29,6) <sup>1</sup>	28 (22,2)	0,85
<28 weeks	3 (30,8)	14 (48,8)	0,29
≥28 weeks	5 (27,8)	14 (22,2)	0,62
NEC Bell's stage II+			
All infants	4 (14,8)	5 (5,6)	0,11
<28 weeks	2 (22,2)	3 (12)	0,43
≥28 weeks	2 (11,1)	2 (3,1)	0,17
Overall mortality			
All infants	5 (18,5)	6 (6,7)	0,06
<28 weeks	3 (30,8)	5 (14,6)	0,39
≥28 weeks	2 (11,1)	1 (1,6)	0,06
Severe ROP treated surgically			
All infants	3 (11,1)	7 (7,8)	0,59
<28 weeks	2 (22,2)	5 (19,2)	0,84
≥28 weeks	1 (5,6)	2 (3,1)	0,63
IVH grade 3-4			
All infants	5 (18,5)	8 (9,1)	0,17
<28 weeks	3 (33,3)	5 (19,2)	0,39
≥28 weeks	2 (11,1)	3 (4,8)	0,33
PVL			
All infants	3 (11,1)	2 (2,3)	0,05
<28 weeks	2 (22,2)	1 (4,0)	0,10
≥28 weeks	1 (5,6)	1 (1,6)	0,35
All BPD			
All infants	4 (14,8)	23 (25,6)	0,25
<28 weeks	3 (33,3)	15 (57,7)	0,20
≥28 weeks	1 (5,6)	8 (12,5)	0,41
Medium and severe BPD			
All infants	1 (3,7)	6 (6,6)	0,57
<28 weeks	1 (11,1)	3 (11,6)	0,97
≥28 weeks	0	3 (4,7)	0,35

notes. 1 – here and further the number of cases is indicated, in parentheses – the percentage of the total count

Table 5. Secondary outcomes

	LF group (n=27)	Control group (n=90)	p
Achievement of full enteral feeds, days <sup>a</sup>			
All infants	14 (10-17) <sup>1</sup>	19 (13-32)	0,007
<28 weeks	16,5 (15,0-18,0)	34 (19,0-43,0)	0,02
≥28 weeks	13 (8-17)	18 (12-27)	0,03
Duration of AB treatment, days <sup>a</sup>			
All infants	23,5 (18-32)	31,5 (22,5-36,5)	0,16
<28 weeks	35 (29-40)	52 (38-70)	0,13
≥28 weeks	28 (18-34)	32 (23-38)	0,22
Duration of NICU stay, days <sup>a</sup>			
All infants	9 (5-25)	12 (7-32)	0,35
<28 weeks	28 (16-38)	45 (29-62)	0,21
≥28 weeks	8 (3-11)	10 (6-15)	0,41
Duration of hospitalization, days <sup>a</sup>			
All infants	61 (48-72)	69 (50-89)	0,22
<28 weeks	74 (68-89)	98 (83-109)	0,048
≥28 weeks	57 (45-66)	61,5 (47-74)	0,33

notes: 1 – here and below data is presented as the median, in parentheses - the upper and lower quartiles;  
a – the data is shown for infants who survived and were discharged from the institution

Prophylactic LF supplementation did not reduce the incidence of LOS and major morbidities classified as secondary outcomes, as well as overall mortality. However, the frequency of PVL was higher in the lactoferrin group (p=0.05). The analysis in the subgroups also showed that the incidence did not decrease with the prophylactic use of LF, regardless of gestational age (Table 3). A comparative analysis of survival by Kaplan-Meier showed earlier deaths in the lactoferrin group compared to the control group (Fig. 1). The LF supplementation was associated with a significantly faster achievement of full enteral feeds and a shorter duration of antibacterial therapy, as well as the total length of hospital stay (p>0.05) and the length of stay in NICU (p>0.05). Subgroup analysis showed a significantly faster achievement of full enteral feeds in the lactoferrin group regardless of gestational age. Also, a shorter length of stay in NICU, general hospitalization, and use of antibacterial therapy was observed among extremely premature infants in the lactoferrin group (Table 5).

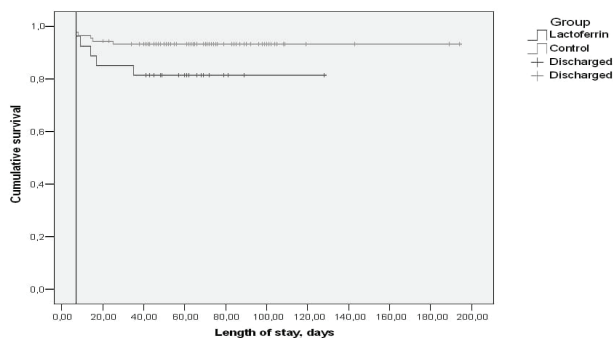


Fig. Kaplan-Meier comparative analysis of survival in groups (F-Cox test p = 0.049)

The results of the study did not show a reduction in the morbidity associated with gastrointestinal immaturity and overall mortality in infants who received supplemental LF. However, a lower incidence of LOS was observed in infants <28 weeks of GA in the lactoferrin group, but the difference from the control group was not significant. The data obtained coincide with the

results of LIFT and ELFIN [30,31] and differ from the results of the study by Manzoni et al. [19,20], the first study by Ochoa et al., conducted in Peru [32], and the study by Sherman et al. [33], which showed a significant reduction in the incidence of LOS and NEC in infants receiving LF. It should be noted that Ochoa et al. performed the second clinical study of the effectiveness of prophylactic LF published in 2020, which did not reveal a decrease in the incidence of LOS among infants receiving LF [34].

The positive effect of enteral LF on the faster achievement of full enteral nutrition was associated with a reduction in the total duration of hospitalization only in the subgroup of infants with GA <28 weeks. A similar trend was observed in the study by Sherman et al. [33], in which the authors found a shorter period to achieve full enteral feeding in infants fed with formula supplemented with LF. Infants who received LF in a study by Ochoa et al. [34], required a shorter duration of parenteral nutrition and fewer days of NPO.

Higher mortality rates, the incidence of NEC and PVL in the lactoferrin group were associated with a cluster of NEC cases in infants who were sequentially recruited into this group during several days according to a randomization plan. The rapid course of the disease led to severe CNS damage and death, which could affect the differences between the groups, especially given the small number of patients in the lactoferrin group. We reviewed the incidence of NEC in infants < 32 weeks of gestation admitted to our units in the calendar years of 2018-2020, finding the rates were not significantly different over these longer sample periods. Also taking into account the fact that in previous randomized studies, including the last 2, which involved 3745 patients [22,23], no such associations were found, this effect in our study can be considered as a random one.

Our study has certain shortcomings, the main of which was the unexpected change in its design and loss of power due to the unavailability of the study medication, which suddenly arose at the onset of the SARS-CoV-2 pandemic. Accordingly, the number of infants in the lactoferrin group was much smaller than in the control group. Also, to provide a power of 80% of the effect of reducing the incidence of LOS by 20%, the required sample should be 620 patients, 310 in each group.

A feature and strength of this study was its implementation in a country with a lower middle income. The prevention of late infections is especially important in such settings, and prophylactic LF supplementation is considered to be an affordable and effective mean of implementing the preventive strategy. In particular, a decrease in the incidence of LOS in infants receiving LF was observed in studies conducted in India and Peru [32,35].

It is possible, that the clinical effectiveness of enteral LF supplementation may vary from the type of enteral nutrition of preterm infants, the breastfeeding. In the LIFT study, which showed no effect of LF in reducing the incidence of NEC and LOS, as well as overall mortality, 94% of infants were fed exclusively with breast milk. Unfortunately, the relevant data are not described for the ELFIN study. In contrast, in a study by Manzoni et al., less than 30% of infants were fed exclusively with breast milk, and it did find the reduction of the incidence of NEC and overall mortality among infants receiving LF [20]. Subsequently, Manzoni et al. found that LF was more effective in formula-fed infants than in infants receiving breast milk [36], which was also confirmed by studies of Sherman and Ochoa [33,34]. Given the early transfer from the obstetric hospitals, we began to feed our patients with formula with a gradual transition to partial or complete feeding with breast milk, as soon as it became possible. At the same time, the vast majority of infants in both groups were fed with formula, which does not explain the lack of effectiveness of LF due to the effects of breastmilk feeding.

One of the possible future directions of the clinical LF investigation is to study the feasibility and effectiveness of its supplementation to infants who do not receive maternal or donor milk, as well as in the settings of low-income countries with higher infectious morbidity. Also, the study of the effect of LF supplementation on the formation of the microbiota of the digestive tract in premature infants remains relevant. Thus, Sherman and co-authors found that the use of Tal-lactoferrin reduced the abundance of Enterobacter and Klebsiella bacteria but increased the abundance of Citrobacter [37].

**Conclusions.** Enteral supplementation with LF at a dose of 100 mg/day did not reduce the incidence of LOS, NEC, ROP, severe CNS lesions, and overall mortality in preterm very low birth weight infants enrolled in our study. However, patients who received LF supplementation were more likely to achieve full enteral nutrition faster, and the most immature of them (with GA of <28 weeks) were more likely to be discharged from the hospital faster. Enteral supplementation with LF was also associated with a shorter duration of antibacterial therapy and length of stay in NICU.

## REFERENCES

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. // *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jan 20;364(3):255–64. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1005408>
2. Patel RM, Kandefers S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. // *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jan 22;372(4):331–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403489>
3. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. // *Pediatrics* [Internet]. 2002 Aug 1;110(2):285–91. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/>

[doi/10.1542/peds.110.2.285](https://doi.org/10.1542/peds.110.2.285)

4. Tsai M-H, Hsu J-F, Chu S-M, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Risk Factors for Adverse Outcome in Neonates With Late-onset Sepsis. // *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2014 Jan;33(1):e7–13. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201401000-00008>
5. Greenberg RG, Kandefers S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, et al. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000-2011. // *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):774–9.
6. Hickey M, Georgieff M, Ramel S. Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis. // *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018 Dec;23(6):426–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X18300970>
7. Mara MA, Good M, Weitkamp J-H. Innate and adaptive immunity in necrotizing enterocolitis. // *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018 Dec;23(6):394–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X18300945>
8. Tirone C, Pezza L, Paladini A, Tana M, Aurilia C, Lio A, et al. Gut and Lung Microbiota in Preterm Infants: Immunological Modulation and Implication in Neonatal Outcomes. // *Front Immunol* [Internet]. 2019 Dec 12;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.02910/full>
9. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. // *Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Oct 18;13(10):590–600. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2016.119>
10. Panfoli I, Candiano G, Malova M, De Angelis L, Cardiello V, Buonocore G, et al. Oxidative Stress as a Primary Risk Factor for Brain Damage in Preterm Newborns. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 Nov 29;6. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00369/full>
11. Aceti A, Beghetti I, Martini S, Faldella G, Corvaglia L. Oxidative Stress and Necrotizing Enterocolitis: Pathogenic Mechanisms, Opportunities for Intervention, and Role of Human Milk. // *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018 Jul 2;2018:1–7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/7397659/>
12. Walsh V, McGuire W. Immunonutrition for Preterm Infants. // *Neonatology*. 2019;115(4):398–405.
13. Wang B, Timilsena YP, Blanch E, Adhikari B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(4):580–96.
14. Lepanto MS, Rosa L, Paesano R, Valenti P, Cutone A. Lactoferrin in Aseptic and Septic Inflammation. // *Molecules* [Internet]. 2019 Apr 3;24(7):1323. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/7/1323>
15. Appelmelk BJ, An YQ, Geerts M, Thijs BG, de Boer HA, MacLaren DM, et al. Lactoferrin is a lipid A-binding protein. // *Infect Immun* [Internet]. 1994 Jun;62(6):2628–32. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.62.6.2628-2632.1994>
16. Legrand D. Lactoferrin, a key molecule in immune and inflammatory processes 1 This article is part of Special Issue entitled Lactoferrin and has undergone the Journal's usual peer review process. // *Biochem Cell Biol* [Internet]. 2012 Jun;90(3):252–68. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/o11-056>
17. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. // *J Pediatr* [Internet]. 2016 Jun;173:S10–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347616002948>
18. Liao Y, Jiang R, Lönnnerdal B. Biochemical and molecular

impacts of lactoferrin on small intestinal growth and development during early life 1 This article is part of a Special Issue entitled Lactoferrin and has undergone the Journal's usual peer review process. // *Biochem Cell Biol* [Internet]. 2012 Jun;90(3):476–84. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/o11-075>

19. Manzoni P. Bovine Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Neonates<sub>title>A Randomized Trial</sub>. // *JAMA* [Internet]. 2009 Oct 7;302(13):1421. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1403>

20. Manzoni P, Meyer M, Stolfi I, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial. // *Early Hum Dev* [Internet]. 2014 Mar;90(SUPPL.1):S60–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)70020-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(14)70020-9)

21. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. // *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jun 28; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007137.pub5>

22. Griffiths J, Jenkins P, Vargova M, Bowler U, Juszcak E, King A, et al. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. // *Lancet* [Internet]. 2019 Feb;393(10170):423–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322219>

23. Tarnow-Mordi WO, Abdel-Latif ME, Martin A, Pammi M, Robledo K, Manzoni P, et al. The effect of lactoferrin supplementation on death or major morbidity in very low birthweight infants (LIFT): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. // *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(6):444–54.

24. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(3).

25. Gao Y, Hou L, Lu C, Wang Q, Pan B, Wang Q, et al. Enteral Lactoferrin Supplementation for Preventing Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. // *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Aug 7;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.01186/full>

26. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. // *Curr Probl Pediatr* [Internet]. 1987 Apr;17(4):219–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0045938087900314>

27. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. // *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Sep 15;200(6):751–9. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201812-2348OC>

28. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. // *J Pediatr* [Internet]. 1978 Apr;92(4):529–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347678802820>

29. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis.

30. Tarnow-Mordi WO, Abdel-Latif ME, Martin A, Pammi M, Robledo K, Manzoni P, et al. The effect of lactoferrin supplementation on death or major morbidity in very low birthweight infants (LIFT): a multicentre, double-blind, randomised con-

trolled trial. // *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020 Jun;4(6):444–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352464220300936>

31. Griffiths J, Jenkins P, Vargova M, Bowler U, Juszcak E, King A, et al. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. // *Lancet*. 2019;393(10170):423–33.

32. Ochoa TJ, Zegarra J, Cam L, Llanos R, Pezo A, Cruz K, et al. Randomized Controlled Trial of Lactoferrin for Prevention of Sepsis in Peruvian Neonates Less than 2500 g. // *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2015 Jun;34(6):571–6. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201506000-00004>

33. Sherman MP, Adamkin DH, Niklas V, Radmacher P, Sherman J, Wertheimer F, et al. Randomized Controlled Trial of Talactoferrin Oral Solution in Preterm Infants. // *J Pediatr* [Internet]. 2016 Aug;175:68–73.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347616301949>

34. Ochoa TJ, Zegarra J, Bellomo S, Carcamo CP, Cam L, Castañeda A, et al. Randomized Controlled Trial of Bovine Lactoferrin for Prevention of Sepsis and Neurodevelopment Impairment in Infants Weighing Less Than 2000 Grams. // *J Pediatr* [Internet]. 2020 Apr;219:118–125.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347619317172>

35. Kaur G, Gathwala G. Efficacy of Bovine Lactoferrin Supplementation in Preventing Late-onset Sepsis in low Birth Weight Neonates: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. // *J Trop Pediatr* [Internet]. 2015 Oct;61(5):370–6. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article-lookup/doi/10.1093/tropej/fmv044>

36. Manzoni P, Militello MA, Rizzollo S, Tavella E, Messina A, Pieretto M, et al. Is Lactoferrin More Effective in Reducing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates Fed Formula Than in Those Receiving Mother's Own Milk? Secondary Analyses of Two Multicenter Randomized Controlled Trials. // *Am J Perinatol* [Internet]. 2019 Jul 25;36(S 02):S120–5. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1691807>

37. Sherman MP, Sherman J, Arcinue R, Niklas V. Randomized Control Trial of Human Recombinant Lactoferrin: A Substudy Reveals Effects on the Fecal Microbiome of Very Low Birth Weight Infants. // *J Pediatr* [Internet]. 2016 Jun;173:S37–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347616002973>

## SUMMARY

### THE EFFECT OF ENTERAL LACTOFERRIN SUPPLEMENTATION IN PREVENTION OF MORBIDITY ASSOCIATED WITH IMMATURE DIGESTIVE TRACT IN PREMATURE INFANTS: PROSPECTIVE COHORT STUDY

**Dobryk D., Dobryk O., Dobrynsky D.**

*Danylo Halysky Lviv National Medical University, Department of pediatrics №2, Ukraine*

Premature infants are at high risk for diseases associated with impaired adaptation of the immature digestive tract, such as necrotizing enterocolitis (NEC) or late-onset sepsis (LOS), as well as severe neonatal morbidities associated with these diseases. This study was aimed to evaluate the effectiveness of prophylactic enteral use of bovine lactoferrin for the prevention of severe neonatal diseases in premature infants.

The prospective cohort study included 117 premature infants with gestational age (GA) of  $\leq 32$  weeks, a birth weight of  $\leq 1,500$  g, and an age of  $\leq 72$  hours. 27 infants who were receiving enteral feeds were randomized to receive lactoferrin at a dose of 100 mg/day until postmenstrual age (PMA) of 36 weeks or discharge (at least 4 weeks). 90 infants formed the control group and received standard treatment. The primary outcome was the incidence of LOS, the secondary outcomes were the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC), retinopathy of prematurity (ROP), severe brain damage, bronchopulmonary dysplasia (BPD), overall mortality, as well as the age of achieving full enteral feeds, duration of antibacterial therapy, length of stay in NICU and the total length of hospital stay.

Enteral lactoferrin supplementation did not reduce the incidence of LOS (29.6% in the lactoferrin group against 22.7% in the control group;  $p=0.85$ ), NEC (5.6% vs. 1.8%, respectively;  $p=0.11$ ) and overall mortality (18.5% vs. 9.1%, respectively;  $p=0.06$ ), as well as the incidence of severe intraventricular hemorrhages (18.5% vs. 9.8%, respectively;  $p=0.17$ ), PVL (11.1% vs. 2.2%, respectively;  $p=0.17$ ) and BPD (14.8% vs. 25.6%, respectively;  $p=0.25$ ). Infants receiving lactoferrin were achieving full enteral feeds significantly faster compared to the control group (14 (10-17) days vs. 19 (13-32) days, respectively;  $p=0.007$ ). The total length of hospital stay of infants with GA  $\leq 28$  weeks in the lactoferrin group was significantly shorter compared to the control group (74 (68-89) vs. 98 (83-109) days, respectively;  $p=0.048$ ).

Enteral lactoferrin supplementation at a dose of 100 mg/day does not affect the main morbidity and mortality of prematurely born infants with GA  $\leq 32$  weeks but may facilitate significantly faster achievement of the full enteral feeds and the reduction of the length of hospital stay in the tiniest infants.

**Keywords:** bovine lactoferrin, preterm infants, late-onset sepsis, NEC, immune nutrition.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛАКТОФЕРРИНА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, СВЯЗАННОЙ С НЕЗРЕЛОСТЬЮ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Добрик Д.С., Добрянский Д.А., Добрик О.А.

*Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, кафедра педиатрии №2, Украина*

Преждевременно рожденные младенцы имеют высокий риск возникновения заболеваний, связанных с нарушениями адаптации незрелого пищеварительного тракта (некротизирующий энтероколит - НЭК или поздний неонатальный сепсис - ПНС), а также тяжелой неонатальной патологии, связанной с этими заболеваниями.

Целью исследования явилась оценка эффективности профилактического энтерального применения бычьего лактоферрина в профилактике тяжелых заболеваний неонатального периода у преждевременно рожденных младенцев.

В проспективном когортном исследовании принимали участие 117 преждевременно родившихся детей со сроком

гестации (СГ)  $\leq 32$  недели, массой тела при рождении  $\leq 1500$  г и в возрасте  $\leq 72$  часа. 27 младенцам, которых кормили энтерально, рандомизированно назначали лактоферрин в дозе 100 мг/сут до момента достижения постменструального возраста (ПМВ) 36 нед. или выписки из стационара (не менее 4 нед.). 90 младенцев, получавшие стандартное лечение, составили контрольную группу. Основным критерием эффективности была частота возникновения ПНС, вторичными критериями являлись частота развития НЭК, ретинопатии недоношенных, тяжелого поражения мозга по данным нейросонографии, частота и тяжесть бронхолегочной дисплазии (БЛД) в постменструальном возрасте, смертность, а также возраст к моменту достижения полного объема энтерального питания, продолжительность антибактериальной терапии, пребывания в отделении интенсивной терапии и общая госпитализация.

Энтеральное применение лактоферрина в дозе 100 мг/сут не влияет на основную заболеваемость и смертность преждевременно рожденных младенцев с СГ  $\leq 32$  нед., однако сопровождается достоверно более скорым достижением полного объема энтерального питания и сокращением продолжительности общей госпитализации у младенцев.

## რეზიუმე

ლაქტოფერინის ენტერული გამოყენების ეფექტურობა საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის მოუმწიფებლობასთან დაკავშირებული ავადობის პროფილაქტიკის მიზნით დღენაკულ ბავშვებში: პროსპექტიული კოორტიული კვლევა

დ.დობრიკი, დ.დობრიანსკი, ო.დობრიკი

ლვოვის დ.გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, პედიატრიის კათედრა №2, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ხარის ლაქტოფერინის პროფილაქტიკური ენტერული გამოყენების ეფექტურობის შეფასება ნეონატალური პერიოდის მძიმე დაავადებების პროფილაქტიკისათვის ნაადრევად დაბადებულ ახალშობილებში.

პროსპექტიულ კოორტიულ კვლევაში მონაწილეობდა 117 ნაადრევად დაბადებული ბავშვი, გესტაციის ვადით  $\leq 32$  კვირა, დაბადებისას სხეულის მასით -  $\leq 1500$  გ და ასაკით -  $\leq 72$  საათი. 27 ახალშობილს, რომელთაც კვებავდნენ ენტერულად, რანდომულად დაენიშნათ ლაქტოფერინი, დოზით 100 მგ/დღე-ღამეში პოსტმენტრუალური ასაკის მიღწევამდე (36 კვირა) ან სტაციონარიდან გაწერამდე (არანაკლებ 4 კვირისა). 90 ახალ-შობილმა, სტანდარტული მეურნალობით, შეადგინა საკონტროლო ჯგუფი. ეფექტურობის ძირითად კრიტერიუმს წარმოადგენდა გვიანი ნეონატალური სეფსისის განვითარების სისშირე, მეორად კრიტერიუმს კი - მანეროზებელი ენტეროკოლიტის, დღენაკული ახალშობილების რეტინოპათიის განვითარების სისშირე, ასევე, ტვინის მძიმე დაზიანება ნეიროსონოგრაფიის მონაცემების მიხედვით, ბრონქულ-პულმონური დისპლაზიის სისშირე და სიმძიმე პოსტმენტრუალურ ასაკში, სიკვდილობა, ასაკი ენტერული კვების სრული მოცულობის მიღწევისას, ანტიბაქტერიული თერაპიის ხანგრძლივობა, ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების და საერთო ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობა.



კვლევის შედეგების მიხედვით, ლაქტოფერინის ენტერული გამოყენება, დოზით 100 მგ/დღე-ღამეში არ მოქმედებს დღენაკლული ახალშობილების (გესტაციის ვაღით  $\leq 32$  კვირა) ძირითად ავადობასა და სიკვდი-

ლობაზე. მაგრამ თან ახლავს ენტერული კვების სრული მოცულობის მიღწევის სარწმუნოდ ხანმოკლე ვადა და ახალშობილების საერთო ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის შემცირება.

## БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА У ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>Горбатьюк О.М., <sup>2</sup>Боднар О.Б., <sup>1</sup>Момотов А.А., <sup>3</sup>Курило Г.В.

<sup>1</sup>Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев;

<sup>2</sup>Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы;

<sup>3</sup>КНП «Городская детская клиническая больница г. Львова», Украина

Нарушение дефекации у детей является одной из актуальных проблем педиатрии и детской хирургии. Задержка стула может наблюдаться как при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, соматической патологии, так и при врожденных аномалиях развития толстой кишки. Болезнь Гиршпрунга (БГ) – врожденная патология, характеризуется отсутствием ганглиев в межмышечных и подслизистых нервных сплетениях (аганглиоз) толстой кишки, что приводит к обструкции кишечника [13,15]. Аганглиоз - холинэргическая гипериннервация, дефицит обеспечения нервов нитрид-оксид синтазой, нарушения интерстициальных клеток Кахала, которые играют значимую роль в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, в совокупности являются патогенетическим механизмом болезни Гиршпрунга [8,12,14].

БГ в большинстве случаев выявляется в первые месяцы и годы жизни ребенка. Поэтому вопросы патогенеза, диагностики и лечения заболевания разработаны педиатрами и детскими хирургами. У взрослых и детей старшего возраста БГ является редкой патологией. В литературе описаны единичные случаи заболевания у подростков и взрослых пациентов. Этот клинический вариант врожденной патологии, при котором запоры появляются в подростковом возрасте и постепенно прогрессируют, представляется как «латентный вариант болезни Гиршпрунга у взрослых» и мало известен детским хирургам [2]. Несмотря на то, что в понимании этиопатогенеза и лечения болезни Гиршпрунга достигнуты значительные успехи, вопрос диагностики и лечения детей старшего возраста с этой патологией по сей день остается актуальным.

Термин «adult Hirschsprung's disease» обычно применяется в случаях БГ у пациентов старше 10 лет [4]. Другие авторы [7] используют этот термин применительно к пациентам старше 18 лет. Первый задокументированный случай БГ у взрослого описан J.D. Rosin в 1950 г. у 54-летнего мужчины с коротким аганглионарным сегментом [17].

Miyamoto M. et al. [11] провели метаанализ англоязычной литературы за 50-летний период и описали 229 случаев БГ у взрослых. Среди них мужчин было в 3 раза больше,

чем женщин, возраст варьировал в пределах от 10 до 73 лет, средний возраст составил 24,1 г. Основным симптомом были длительные запоры, начавшиеся еще в детском возрасте и боли, ассоциируемые с пальпируемыми каловыми массами. Частота дефекации составила от 1 раза в неделю до 2 раз в месяц. Все пациенты регулярно применяли слабительные средства и клизмы. У 46 (20%) пациентов ирригоскопия выявила короткие и ультракороткие формы БГ.

Выполненный R. Doodnath и P. Puri [10] метаанализ, который охватывал период с 1950 по 2009 гг., включал 490 случаев БГ у взрослых, из них 341 (69,5%) мужчина, 129 (26,4%) женщин и 20 (4,1%) пациентов, пол которых не обозначен. У 390 (79,6%) больных имела место ректальная локализация аганглиоза, у 60 (12,3%) – ректосигмоидная, у 2 (0,4%) – субтотальная, у 2 (0,4%) – тотальное поражение толстой кишки.

Данные о встречаемости БГ у взрослых лиц в литературе представлены весьма скудно. Согласно А.М. Аминеву [1], распространенность БГ среди лиц в возрасте от 10 до 73 лет составляет 5-7%, а по данным других авторов – большинство пациентов с БГ были моложе 30 лет, соотношение мужчин к женщинам – 4:1 [19-21].

Малоизученность проблемы БГ у подростков и детей старшего возраста диктует необходимость более углубленного изучения этого вопроса.

Цель исследования - проанализировать клинические проявления болезни Гиршпрунга у детей старшего возраста для разработки адекватной лечебной тактики.

**Материал и методы.** В исследование включено 26 детей, проходивших лечение в хирургических отделениях Киевской городской детской больницы №1 (n=11), Областной детской клинической больницы г. Черновцы (n=8) и Городской детской клинической больницы г. Львова (n=7) с болезнью Гиршпрунга, у которых заболевание впервые диагностировано в возрасте 10 лет и старше.

Согласно классификации Фонда ООН в области народонаселения [6], обследованные дети и подростки были распределены в следующие возрастные группы: 10-14 лет (ранний подростковый возраст) – 17 (65,39%) пациентов и 15-17

лет (средний подростковый возраст) – 9 (34,61%) пациентов. Мальчиков было 19 (73,08%), девочек – 7 (26,92%).

С целью установления диагноза проведено рентгенологическое обследование толстой кишки, УЗИ органов брюшной полости и толстой кишки, ректороманоскопия, морфологическое исследование клинического биопсийного материала, иммуногистологическое исследование слизистой прямой кишки на ацетилхолинэстеразу (АХЭ).

Использованы общепризнанные для данных медико-биологических исследований методы статистики; ввиду малочисленности выборки и преобладания анализа качественных, а не количественных признаков применялись непараметрические статистические методы. Цифровые данные представлены в абсолютных величинах (n) и процентном соотношении (%).

**Результаты и обсуждение.** В соответствии с анатомической классификацией у 6 (23,08%) пациентов диагностирована наданальная (короткая) зона аганглиоза, у 15 (57,69%) – ректальная форма БГ, у 5 (19,23%) - ректосигмоидная форма БГ. Клинические проявления заболевания обусловлены отсутствием перистальтики в зоне поражения и изменениями в вышерасположенных отделах толстой кишки. В клинической картине преобладали запоры, которые у 20 (76,92%) пациентов возникли в раннем детском возрасте. Метеоризм, боли в животе, интоксикация, наличие фекалом, увеличение живота объясняются задержкой каловых масс в кишечнике. У всех пациентов применялись консервативные методы лечения запоров, однако запоры были стойкими. Особенностью течения патологии у детей старшего подросткового возраста было наличие длительных периодов относительной компенсации функции кишечника и отсутствие диареи. У подростков длительность запоров зависела от ухода за ребенком и регулярности консервативных лечебных мероприятий. Обычно при компенсированных состояниях запоры продолжаются 3-4 дня, длительные задержки опорожнений бывают все реже ввиду того, что родители применяют необходимые меры, самостоятельный стул бывает редко. У некоторых детей консервативное лечение не обеспечивает полное очищение кишечника, часть каловых масс задерживается, что способствует образованию каловых камней.

Основными клиническими проявлениями болезни Гиршпрунга у исследуемых подростков и детей являлись: стойкие хронические запоры – 26 (100%) пациентов; увеличение живота – 19 (73,08%) пациентов; метеоризм – 22 (84,62%); фекаломы – 6 (23,08%) пациентов. Клиническая картина находится в прямой зависимости от длины аганглионарной зоны.

Подростки с хроническими длительными запорами поступали в стационар в субкомпенсированном или декомпенсированном состоянии. Субкомпенсированное течение заболевания обычно наблюдалось при короткой зоне БГ - 21 (80,77%) пациент. Самостоятельный стул у этих детей отсутствовал 5-6 дней, применение слабительных средств и клизм было неэффективным, состояние пациентов требовало проведения интенсивных мероприятий по опорожнению кишечника. 5 (19,23%) пациентов поступили в стационар в декомпенсированном состоянии функции толстой кишки – отсутствие самостоятельного стула в течение 7 и более дней, интоксикация, асимметрия живота за счет заполнения кишки каловыми массами и камнями, видимая перистальтика (рис. 1).



Рис. 1. Асимметрия живота (при каловом завале) у пациентки 3., 18 лет

Диагностика БГ у детей старшего подросткового возраста является сложной задачей, пациенты требуют более тщательного и полного обследования, включающего: изучение семейного анамнеза, анамнеза заболевания, наследственной предрасположенности; определение особенностей клинической картины и течения заболевания с исключением соматической, психо-неврологической и эндокринной патологий; оценку характера и эффективности консервативных мероприятий; лабораторное обследование, ректороманоскопию, ирригоскопию, колоноскопию, полнослойную биопсию прямой кишки по Свенсону с морфологической верификацией диагноза; АХЭ- тест в биоптате слизистой оболочки прямой кишки.

Изучение анамнестических данных выявило, что у 2 мальчиков с ректальной формой БГ аналогичное заболевание отмечалось у матерей, которые были прооперированы по поводу БГ, у 1 девочки с БГ аналогичное заболевание выявлено и у старшего брата.

У 15 (57,69%) пациентов отмечалось отставание в физическом развитии, у 13 (50%) - анемия, у 10 (38,46%) детей – глистная инвазия, у 7 (26,93%) – аномалии развития мочевыделительной системы. 2 детей были с синдромом Дауна.

Обзорная рентгенография у всех пациентов выявила высокое стояние куполов диафрагмы, раздутые газом петли толстой кишки, у 6 детей – каловые камни в прямой и сигмовидной кишке. «Симптом трубы» - гиперпневматизированная негаустрированная толстая кишка с гипоперистальтикой, выявлен у 15 (57,69%) обследуемых детей.

Основным диагностическим мероприятием при хронических запорах остается контрастная ирригоскопия. Ирригоскопия является общепризнанным стандартным методом диагностики хронических запоров у пациентов старшего подросткового возраста [15], дает возможность оценить длину пораженного сегмента, транзитной зоны, степень расширения вышерасположенных отделов толстой кишки, позволяет определить тонус и толщину стенки толстой кишки, степень и протяженность мегаколона [4,13]. Подготовка толстой кишки к рентгенконтрастному исследованию включает диету, очистительные клизмы с 1% NaCl, иногда трансанальную фрагментацию и удаление копролитов с помощью вазелиновых клизм или ректороманоскопии (рис. 2).

Контрастную смесь подавали в кишку небольшими порциями, заполняя все ее отделы постепенно. Кишка исследовалась в различных проекциях. Аганглионарная зона легче выявлялась в боковой и полубоковой проекциях. Оценивали степень заполнения кишки, локализацию зоны сужения и ее протяженность, степень расширения и длину толстой кишки, наличие других патологий (опухоль, стриктуры).

Таблица 1. Рентгенологическая характеристика локализации аганглионарной зоны

Форма БГ	Количество пациентов	
	абс.	%
Наданальная	6	23,08
Ректальная	15	57,69
Ректосигмоидная	5	19,23
Всего	26	100

Таблица 2. Рентгенологическая характеристика протяженности расширенных отделов толстой кишки

Вид расширения	Количество пациентов	
	абс.	%
Мегаректум	14	53,85
Левосторонний мегаколон	10	38,46
Субтотальный мегаколон	2	7,69
Всего	26	100

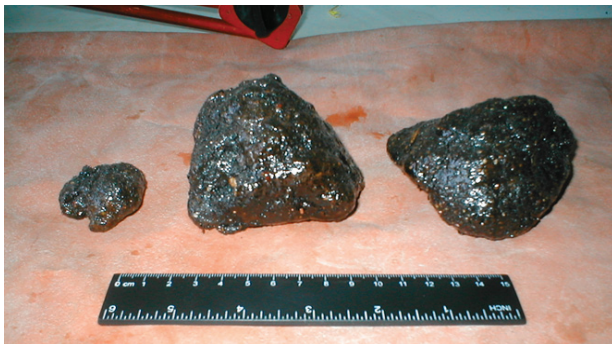


Рис. 2. Копролиты при болезни Гиршпрунга

Короткие формы аганглиоза лучше выявляются с помощью прицельного полипозиционного рентгенологического исследования прямой кишки, при котором выявляется плавный переход нормальной по размерам прямой кишки в расширенную сигмовидную. При рентгенологическом обследовании определяли величину ретроректального пространства, которое у всех пациентов было расширено до 1,5 см (в норме его величина составляет 0,1-0,5 см) и ректосигмоидное отношение, которое у всех обследуемых было меньше 1, что характеризует болезнь Гиршпрунга. УЗИ прямой кишки выявило суженный просвет и утолщенную ригидную стенку прямой кишки. При ректороманоскопии складки прямой и сигмовидной кишки сглажены, встречаются фекаломы.

Ирригография подтвердила диагноз болезни Гиршпрунга у всех обследуемых пациентов наличием аганглионарной зоны с супрастенотическим расширением. Наиболее частой формой БГ у подростков является ректальная форма – 5 (17,69%) пациентов с мегаректумом (таблицы 1, 2).

Контуры суженного отдела ровные, четкие, прослежива-

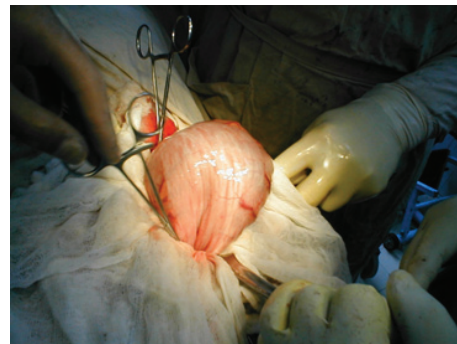


Рис. 3. Макроскопические изменения толстой кишки при болезни Гиршпрунга

ются на всем протяжении, ригидные. Форма аганглионарного сегмента обычно цилиндрическая с воронкообразным расширением проксимально и лучше определяется после опорожнения кишки. Расширенная зона атоничная, не имеет гаустр, плохо опорожняется, визуализируются утолщенные складки слизистой и расширенные межскладочные промежутки (рис. 3).

Для улучшения идентификации БГ использовали ректосигмоидный индекс, предложенный L. Pochaczewsky в 1975 году – отношение наибольшего диаметра прямой кишки к наибольшему диаметру сигмовидной кишки [16]. При БГ он значительно меньше 1 [11] (таблица 3).

Классическое морфологическое исследование клинического материала (полнослойные биоптаты прямой кишки), являющееся световой микроскопией с окраской биоптатов гематоксилин-эозином, выявило отсутствие ганглиев в нервных сплетениях подслизистого и межмышечного слоев кишечной стенки у всех пациентов.

Впервые гистохимическое исследование на АХЭ, как дополнительный метод подтверждения БГ, произведено

Таблица 3. Рентгенометрические показатели у пациентов с БГ

Форма болезни Гиршпрунга	Наибольший диаметр rectum (см)	Наибольший диаметр сигмы (см)	Ректосигмоидный индекс
наданальная (n=2)	8,5±0,82	9,34±2,0	0,91±0,18
ректальная (n=5)	8,45±2,21	11,35±1,65	0,74±0,24
ректосигмоидная (n=6)	8,63±3,11	12,45±1,95	0,69±0,22

W. Meier-Ruge в 1972 году. Аганглиоз кишки имеет характерное повышение активности АХЭ в парасимпатических волокнах собственной пластинки слизистой оболочки [1]. Недостатком гистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки прямой кишки на АХЭ является качественный характер исследования, что обуславливает субъективность оценки, поэтому только резко позитивные или резко негативные результаты имеют диагностическую ценность [9]. Участки слизистой оболочки забирали на уровне 5 и 10 см от анального отверстия. Уровень АХЭ у всех обследуемых пациентов был повышенный, что подтверждает диагноз болезни Гиршпрунга. Во всех случаях отмечались множественные нервные волокна с высоким уровнем активности АХЭ и отсутствием ганглиозных клеток.

Наблюдаемые подростки проходили курсы консервативной терапии: электростимуляция кишечника, общий массаж, массаж передней брюшной стенки и поясничного отдела, ежедневные клизмы, диетотерапия (употребление в достаточном количестве воды и богатой клетчаткой пищи), комплекс витаминов, однако положительный эффект консервативной терапии был временным.

Все дети были прооперированы по поводу БГ в субкомпенсированном или декомпенсированном состоянии [3,5]. Произведено одноэтапное трансанальное эндоректальное низведение толстой кишки с диссекцией прямой кишки по методике Свенсона либо Соаве-Болея с лапароскопической видеоассистенцией у 7 (26,92%) пациентов. У 9 (34,62%) пациентов операция проводилась открытым методом с использованием методики Соаве-Болея. У 6 (23,08%) пациентов с наданальной формой БГ произведена сфинктеротомия по Lynn, у 4 (15,38%) - первым этапом хирургического вмешательства была колостомия. Показаниями к выведению двухствольной разделительной колостомы явились тяжелое состояние пациента, декомпенсация желудочно-кишечного тракта и невозможность адекватной подготовки кишечника к радикальному вмешательству. Послеоперационных хирургических осложнений не отмечено. В отдаленном периоде, спустя 1 год после операции, наблюдалось каломазание в 5 (19,23%) и стеноз анастомоза - в 2 случаях. Курсы послеоперационных консервативных мероприятий оказали положительный эффект. Все дети выздоровели.

**Выводы.** У детей старшего подросткового возраста болезнь Гиршпрунга имеет латентное течение с длительными периодами компенсации кишечной функции. Преобладает ректальная форма патологии (57,69%).

Основными методами диагностики являются анамнез, оценка особенностей клинического течения патологии, ирригоскопия, морфологическое исследование полнослойных биоптатов прямой кишки и иммуногистохимическое исследование слизистой прямой кишки на АХЭ.

84,62% детей подросткового возраста перенесли one-stage surgery без послеоперационных осложнений. 15,38% пациентов имели показания к наложению колостомы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев А.М. Руководство по проктологии. Кн.издательство, 1979. т.4.567с.
2. Болезнь Гиршпрунга у детей и взрослых (под общ.ред. проф. А.В. Воробья). Минск, «СтройМедиаПроект». 2016. 249.
3. Воробей А.В. Выбор объема резекции толстой кишки в хирургическом лечении болезни Гиршпрунга у взрослых. Мед.панорама. 2012;7:38-43.

4. Воробьев Г.И., Ачкасов С.И. Болезнь Гиршпрунга у взрослых: практическое руководство. Литтера, 2009. 256.
5. Говорухина О.А. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у детей на современном этапе. Новости хирургии. 2017; 25(5): 510 – 517.
6. Фонд ООН (ЮНФПА). Ru.wikipedia.org/wiki/ Подростковый возраст.
7. Anuras S., Hade J.E., Soffer E., Lu C.C. et al. Natural history of adult Hirschsprung's disease. J.of Clin. Gastroenterol. 1984 Jun; 6(3): 205 – 210.
8. Butler Tjaden N.E., Trainor R.A. A development etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. Transl.Res.2013 Mar 22; S 1931-5244; (13): 71 – 76.
9. De Arruda Lourencao P.L., Takegawa B.K., Ortolan E.V. et al. A useful panel for the diagnosis of Hirschsprung Disease in rectal biopsies:calretinin immunostaining and acetylcholinesterase histochemistry. Ann. Diagn. Pathol. 2013; 13:26 -29.
10. Doodnath R., Puri P. A systematic review and meta-analysis of Hirschsprung's Disease presenting after childhood. Ped.Surg. Int. 2010 Nov.; 26(11): 1107 – 10.
11. Miyamoto M., Egami K., Maeda S. et al. Hirschsprung's Disease in adults: report of a case and review of literature. J. Nippon. Med. Sch. 2005; 72 (2): 113-120.
12. Garcia R. et al. Use of the rectosigmoid index to diagnose Hirschsprung's Disease. Cli. Pediatr (Phila). 2007; 46(1): 59-63.
13. Garipey C.E. Intestinal motility disorders and development of the enteric nervous system. Pediatr. Res.2001; 49(5): 605 – 13.
14. Holschneider A.M., Puri P. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. NY: Springer 2008. 414.
15. Jones O.M., Brading A.F., Morteusen N.J. Role of nitric oxide in anorectal function of normal and neuronal nitric oxide synthetase knockout mice. Dis. Colon Rectum. 2003 Jul. P. 963 – 70.
16. Langer J.C. Hirschsprung Disease. Curr Opin Pediatr. 2013 Jun; 25(3): 368 – 74.
17. Pochaczewsky R., Leonidas J.C. The «recto-sigmoid index». A measurement for the early diagnosis of Hirschsprung's disease. Am.J. Roentgenol,Radium Ther Nucl Med. 1975; 123 (4): 770-7.
18. Rosin J.D., Barga J.A., Waugh J.M. Congenital megacolon of a man 54 years of age: report of case. Proc. Staff Meet Mayo Clin. 1950 Dec; 25 (26): 710 – 5.
19. Ahmad A., Riaz T., Khan M. Hirschsprung's disease: a rare entity in adults. J.Coll. Physicians Surg. Pakistan. 2019; 29: 674-676.
20. Reategui C.O., Spears C.A., Allred G.A. Adults Hirschsprung's disease, a call for awareness. A case report and review of the literature. Int. J. of Surg. Case Reports. 2021; 79: 1-7.
21. Gamez G., de Boer T.O., Saca N. et al. Adult Hirschsprung's Disease: a case report and literature review. Int. J. of Surg. Case Reports. 2021; 82: 105881.

## SUMMARY

### HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN TEENAGERS

<sup>1</sup>Gorbatyuk O., <sup>2</sup>Bodnar O., <sup>1</sup>Momotov A., <sup>3</sup>Kurylo H.

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev; <sup>2</sup>Bukovinian State Medical University; <sup>3</sup>Lviv City Children's Hospital, Ukraine

Aim - based on the clinical experience of monitoring and treatment of teenagers with Hirschsprung's disease (HD), to study clinical aspects of the disease in older children and to establish an adequate diagnostic and treatment policy.

The paper is based on the analysis of the results of examination and treatment of 26 children with Hirschsprung's disease, who were first diagnosed with the disease at the age of 10 years and older. There were 19 (73.08%) boys and 7 (26.92%) girls. The following diagnostic methods were used: X-ray examination of the large intestine, ultrasonography of the abdominal organs and the large intestine, rectosigmoidoscopy, morphological examination of biopsy material, immunohistological examination for acetylcholinesterase (AChE). Nonparametric statistical methods were used due to the small sample and the prevalence of the analysis of qualitative rather than quantitative criteria.

Hirschsprung's disease in older children has a latent course with long periods of functional compensation. The rectal form of pathology predominates (57.69%).

The main diagnostic methods are anamnesis, features of the clinical course of the pathology, irrigoscopy, morphological examination of full-thickness rectal biopsies and immunohistochemical examination of the rectal mucosa for AChE.

84.62% of teenagers underwent one-stage surgery without postoperative complications; 15.38% of patients had indications for colostomy.

**Keywords:** Hirschsprung's disease, teenagers, diagnostics, treatment.

## РЕЗЮМЕ

### БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА У ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>Горбатюк О.М., <sup>2</sup>Боднар О.Б., <sup>1</sup>Момотов А.А., <sup>3</sup>Курило Г.В.

<sup>1</sup>Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев; <sup>2</sup>Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы; <sup>3</sup>КНП «Городская детская клиническая больница г. Львова», Украина

Цель исследования определить клинические проявления болезни Гиршпрунга и адекватную диагностическую и лечебную тактику у детей старшего возраста.

Проанализированы результаты обследования и лечения 26 детей с болезнью Гиршпрунга (БГ), у которых заболевание впервые диагностировано в возрасте 10 лет и старше; мальчиков - 19 (73,08%), девочек - 7 (26,92%). Диагноз установлен на основании рентгенологического обследования толстой кишки, УЗИ органов брюшной полости и толстой кишки, ректороманоскопии, морфологического исследования клинического биопсийного материала, иммуногистологического исследования на ацетилхолинэстеразу (АХЭ). Используются непараметрические статистические методы из-за малочисленности выборки и преобладания анализа качественных, а не количественных признаков.

Болезнь Гиршпрунга у детей старшего возраста имеет латентное течение с длительными периодами компенсации

кишечной функции. Преобладает ректальная форма патологии (57,69%)

Основными методами диагностики являются анамнез, особенности клинического течения патологии, ирригоскопия, морфологическое исследование полнослойных биоптатов прямой кишки и иммуногистохимическое исследование слизистой прямой кишки на АХЭ.

84,62% детей подросткового возраста перенесли one-stage surgery без послеоперационных осложнений. 15,38% пациентов имели показания к наложению колостомы.

## რეზიუმე

ჰირშპრუნგის დაავადება მოზარდებში

<sup>1</sup>ო.გორბატიუკი, <sup>2</sup>ო.ბოდნარი, <sup>1</sup>ა.მომოტოვი, <sup>3</sup>გ.კურილო

<sup>1</sup>პ.შუპიკის სახ. ჯანდაცვის ეროვნული უნივერსიტეტი, კიევი; <sup>2</sup>ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვიცი; <sup>3</sup>ლვოვის ბავშვთა საქალაქო კლინიკური საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰირშპრუნგის დაავადების კლინიკური გამოვლინებების და ადეკვატური სადიაგნოსტიკო და სამკურნალო ტაქტიკის განსაზღვრა უფროსი ასაკის ბავშვებში.

გაანალიზებულია ჰირშპრუნგის დაავადების მქონე 26 ბავშვის გამოკვლევის და მკურნალობის შედეგები, რომელთაც დაავადება პირველად დაუდგინდა 10 და მეტი წლის ასაკში: ვაჟები - 19 (73,08%), გოგონები - 7 (26,92%). დიაგნოზი დადგენილი იყო მსხვილი ნაწლავის რენტგენოლოგიური კვლევის, მუცლის ღრუს ორგანოების და მსხვილი ნაწლავის უკლტრახეკური კვლევის, რექტორმანოსკოპიის, კლინიკური ბიოფსიური მასალის მორფოლოგიური კვლევის, აცეტილქოლინესტერაზაზე იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის საფუძველზე. მცირერიცხოვანი ამონარჩევების და თვისობრივი, და არა რაოდენობრივი ნიშნების სიჭარბის გამო გამოყენებულია არაპარამეტრიული სტატისტიკური მეთოდები.

კვლევის შედეგების მიხედვით, უფროსი ასაკის ბავშვებში ჰირშპრუნგის დაავადებას ახასიათებს ლატენტური მიმდინარეობა, ნაწლავის ფუნქციის კომპენსაციის ხანგრძლივი პერიოდებით; სჭარბობს პათოლოგიის რექტალური ფორმა (57,69%).

დიაგნოსტიკის ძირითად მეთოდს წარმოადგენს ანამნეზი, პათოლოგიის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებები, ირიგოსკოპია, სწორი ნაწლავის ბიოპტატების მორფოლოგიური კვლევა და სწორი ნაწლავის ლორწოვანის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა აცეტილქოლინესტერაზაზე.

მოზარდი ასაკის ბავშვების 84,62% გადაიტანა one-stage surgery, პოსტოპერაციული გართულებების გარეშე. პაციენტების 15,38% ჰქონდა ჩვენება კოლოსტომის დადებისათვის.

## COMPARISON OF LONG-TERM CLINICAL RESULTS OF MICRODEBRIDER AND COLD BLADE ADENOIDECTOMY

<sup>1,2</sup>Shkorbotun V., <sup>1</sup>Liakh K., <sup>1,2</sup>Shkorbotun Y.

<sup>1</sup>State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine

"State Administrative Department, Department of miniinvasive surgery, Kyiv;

<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Otolaryngology, Kyiv, Ukraine

The issue of surgical treatment of patients with nasopharyngeal hypertrophy (adenoid vegetation) is topical, taking into account the high prevalence of this pathology and the consequences that it causes in young children. In preschool and early school age, pathology of the pharyngeal tonsil is about 75% in the structure of ear, nose and throat diseases [11,14]. Swollen pharyngeal tonsil (adenoid vegetation) is found in 34.46% of children and adolescents and causes difficulty in nasal breathing, recurrent diseases of the upper respiratory tract, impaired function of the auditory tube, rhonchopathy, obstructive apnea, etc. [3,11,12].

Cold blade adenectomy under endotracheal anesthesia is the most common surgical intervention in pediatric otolaryngology. The results of this surgery are not always satisfactory for both the patient and the surgeon. That happens because of high risk of the disease recurrence and possible development of gross scar changes in the nasopharynx [3,10].

Methods of surgical treatment of pharyngeal hypertrophy are evolving with the development of modern medical technologies. An integral part of modern surgery is the visual control of the process of adenoids removal with a nasopharyngeal mirror or endoscopes [7, 8, 13]. Modern shaver techniques are used for the removal of adenoids from the arch of the nasopharynx. These techniques allow reducing the duration of surgery due to the evacuation of the removed tissue and blood outside the surgical field [13, 15]. One of the most popular devices based on the shaver technique is the microdebrider, which has a wide range of blade angles allowing to choose the best option in each case.

There was a significant decrease in the frequency of residual adenoid tissue and, therefore, no possibility for the development of recurrences [9]. However, there is no clear opinion on the clinical efficacy of shaver adenectomy. Therefore, it is necessary to compare the clinical efficacy of endoscopic adenectomy with the help of microdebrider and the cold blade technique of removing lymphoid tissue from the nasopharynx.

The aim of the study -to study the clinical efficacy of adenectomy with a microdebrider and compare it with the classical technique (cold blade) in long-term period of observation.

**Material and methods.** At the Surgical Center of the State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs we developed and applied the technique of modified microdebrider adenectomy, which combines the benefits of cold blade adenectomy and microdebrider technique [4,5].

To study the efficacy of the proposed method of treatment, we conducted a comparative study of long-term results of endoscopic microdebrider adenectomy and cold blade adenectomy.

We conducted a prospective analysis of the results of adenectomies performed in 2014-2015 in 228 children. It took time from January 2016 to December 2017 (the observation period was 12-24 months). The main group consisted of 203 children who had endoscopic microdebrider adenectomy through the oral cavity. The control group included 25 children who experienced the traditional technique of removing adenoid vegetations (with the help of cold blade) under endoscopic control.

The distribution of patients into groups was random. The groups were also randomized by age and gender. The mean age of children in the main group was  $4.7 \pm 0.5$  years, in the control group it was  $4.6 \pm 0.9$ . The proportion of boys in the main group was 54.2%, and 53.8% in the control group.

To determine the results of the surgery, we conducted a telephone survey and questioned the parents whose children were operated on. In case of complaints the operated children were examined, taking into account the results of the direct clinical examination of patients who addressed the doctor themselves because of complaints or for the purpose of prophylactic examination.

For the survey we used a questionnaire developed by us. It has a four-point score system, it is based on the questionnaire [2] with additions allowing to increase the sensitivity of the study and simplify the statistical analysis of the obtained data.

The questions were divided into the main clinical manifestations of hypertrophy of adenoid vegetations, which were based on determining the severity of six major clinical symptoms that are indicative of surgical treatment of adenoid vegetations. We evaluated a child's nasal breathing, hearing acuity, frequency of acute respiratory infections, manifestations of otitis, rhinosinusitis, rhinophonia and rhonchopathy. The grading scale had 4 points. Deterioration of the assessed trait (increased rhonchopathy, rhinophonia, relapse of diseases) after the surgery corresponds to 1 point, no changes - 2 points, moderate improvement after the surgery - 3 points, pronounced improvement - 4 points. In addition, the presence or absence of each of the above symptoms in the preoperative period was noted. Thus, the mean number of points was calculated for each of these clinical symptoms. The average score was separately analyzed for individuals who noted complaints for each of these symptoms.

The functional state of the auditory tube was evaluated by tympanometry in the preoperative period in all patients with clinical signs of impaired function. This procedure was repeated in the postoperative period (3-4 weeks after surgery) in the same patients and in other children who had corresponding complaints. We used the AZ 226 Interacoustics impedance audiometer. The following indicators were analyzed: tympanometric curve type, peak pressure, pressure gradient.

Endoscopic examinations were performed under local anesthesia with a 0° endoscope 3.0 mm in diameter. We documented the presence of lymphoid tissue in the nasopharynx, its size and localization, the condition of the tubular rollers and nasal shells.

In the course of study, we interviewed parents of 203 children of the main group. In addition to the growth of adenoid vegetations, 62 (30.5%) of them were also diagnosed with hypertrophy of the palatine tonsils, 29 (14.3%) had secretory otitis before the surgery, 52 (25.6%) children had auditory tube dysfunction, 39 (19.2%) had 2-3 episodes of acute otitis, 12 (5.9%) had hypertrophy of the lower nasal shells, and 7 (3.4%) of them had recurrent rhinosinusitis (the computer tomography did not reveal changes in the ostiomeatal complex and sinuses). We also examined children of the control group (n=25): 8 (32.0%) of them had tonsils hypertrophy, 3 children (12.0%) had secretory otitis,

5 (20.0%) of the examined had auditory tube dysfunction, and 5 (20.0%) of them had acute otitis in medical records.

The structure of performed surgical interventions in the interviewed patients. All 228 patients underwent adenectomy; 61 (30.0%) children of the main group and 8 (32.0%) children of the control group underwent adenectomy combined with tonsillectomy; 29 (14.3%) children of the main group and 3 (12.0%) children of the control group had adenectomy with tympanopuncture of the tympanic membrane. Radio wave vasotomy of the posterior ends of the lower nasal shells was performed in 12 (5.9%) children of the main group and in 2 (8.0%) children of the control group.

Statistical processing of the data obtained during the study was carried out using the SPSS statistical analysis package. The obtained data were processed by methods of variational statistics with calculation of statistical significance of differences between control and main groups with the help of parametric methods (t Student test) and nonparametric statistical analysis (criterion  $\chi^2$ ). The confidence interval (CI) was calculated by the method of Wilson with continuity correction and accepted at 95%, the marginal risk of error was less than 5% ( $p < 0.05$ ) [1].

**Results and discussion.** During the telephone survey, 99.2% of parents of children in the main group and 100% of parents of children in the control group noted difficulty in nasal breathing before the surgery and its improvement after surgery. In this case, the proportion of patients who had a significant improvement in nasal breathing (4 points) in the long-term observation period was significantly higher in the group with endoscopic shaver adenectomy compared with traditional method of adenoids removal ( $P < 0.05$ ). At the same time, the total number of positive long-term results (“slightly improved” + “significantly improved”) in both groups did not differ significantly and amounted to 99.01% (CI was 96.1; 99.8) in the main group and 96.0% (CI was 77.7; 99.8) in the control group.

However, the parents of patients who noted that the nasal breathing “slightly improved” immediately after surgery, stated that there was a more pronounced effect with a tendency to gradual decrease in the process of a child’s growing-up in all cases. It is obviously related with the concomitant pathology, in particular vasomotor rhinitis. It should be noted that the number of patients of the main group who showed a pronounced improvement of nasal breathing was 22.02% ( $P < 0.05$ ) higher than in the control group; the proportion of patients whose respiration “improved insignificantly” was significantly lower and amounted to 8.99% (CI - 5.88; 14.44) and 28.0% (CI - 12.9; 49.6) ( $P < 0.05$ ), respectively.

The data obtained from the survey of parents of the children after adenectomy in the long-term observation period, are presented in Table 1.

Table 1 shows that before adenectomy, the proportion of children with auditory function impairment in both groups was not significantly different and amounted to 82 (40.4%) in the main group and 11 (44.0%) in the control group. When interviewing parents in the long-term postoperative period, we noted that auditory function improved in 37.4% of 40.4% of patients in the main group who had hearing impairment before the surgery and in 28% of 44.0% of patients in the control group. At the same time, patients who underwent shaver adenectomy did not complain about hearing impairment, whereas in the control group, 1 (4%) child had hearing impairment.

The reasons for hearing impairment before adenectomy were different: 29 patients in the main group (14.3%) and 3 (12.0%) in the control group had secretory otitis (tympanogram type B). Other patients had auditory tube dysfunction confirmed by

tympanometry data performed immediately before the surgery (tympanogram type C).

All children with moderate secretory otitis (29 children in the main group and 3 in the control group) were performed adenectomy together with tympanopuncture with aspiration of the contents and administration of an intratympanic solution of dexamethasone. Control tympanometry in these patients was performed 2 and 4 weeks after the surgery. There was no fluid in the tympanic cavity and pressure normalization in it in all cases.

During long-term observation period, there was recurrence of secretory otitis after acute respiratory infection in 6 (20.7%) of 29 patients of the main group and in 1 of 3 patients of the control group. Normalization of auditory tube function was achieved in all patients with the help of medical therapy. All children who complained of impaired hearing or noticed other problems with ears, were endoscopically examined for recurrent adenoid vegetation. There were no signs of recurrence of adenoid growths and deforming scar changes of the tubular rollers and lateral sections of the nasopharynx in any children of the main group during endorinoscopy. But there were remains of lymphoid fibroid in peritubular compartments in the child of the control group, who had the recurrence of secretory otitis.

The children of the main and control groups who had no otologic complaints before adenectomy did not report any signs of impairment of auditory tube function during the observation period.

Analyzing the frequency of acute respiratory infections development in children after adenectomy we noticed a significant decrease in the frequency of their occurrence, especially in children of the main group. The proportion of patients with frequent acute respiratory infections practically did not differ in the main and control group patients before surgery (102 (51.23%) and 13 (52.0%) patients, respectively). After the surgery, the parents of the main group children noted the decrease in the incidence of acute respiratory infections in 173 (84.33%) (CI 78.5; 83.9) children compared with 15 (60%) (CI - 38.9; 78.2) children of the control group ( $P < 0.05$ ). Such results can be explained by the fact that before the surgery, the parents did not consider this problem significant and drew attention to it because their children were rarely ill. The number of parents who noted a significant improvement of this characteristic was higher in the main group.

Recurrences of acute ear inflammatory diseases were in medical records of 41 (20.2%) patient of the main group and 4 (16.0%) patients of the control group before adenectomy. After the surgery, all patients of the main group reported improvements (37 of them (18.23%) had a “significant improvement”), 3 patients (12.0%) of the control group had improvements, and 1 child had episodes of otitis and sinusitis after the surgery.

8 patients of the main group had recurrence otitis before and after surgery. 7 children had otitis on the background of the acute respiratory infection during the first 6 months after adenectomy. In the control group, 1 of 2 children had an episode of otitis after surgery.

4 patients with allergic rhinitis in anamnesis had complaints about “stuffing” of the nasal cavity with profuse mucous discharge and sneezing which periodically renewed after adenectomy, but during the remission period the breathing was completely restored. At the endorinoscopic examination the signs of recurrence of adenoid vegetations were not revealed and further treatment was carried out by an allergist.

All patients who had complaints at the time of the surgery and those who complained after adenectomy were examined by an otolaryngologist with endoscopic study of the nasopharynx.

Table 1. Survey results of children after adenectomy in long-term observation

Clinical characteristics		Number of people marking these characteristics before surgery	Evaluation of the surgery effectiveness in points; Number of people who noted dynamics of the characteristics				
			1 point "worse"	2 points "no change"	3 points "a little better"	4 points "much better"	Total
			abs (%)	abs (%)	abs (%)	abs (%)	abs (%)
1	2	3	4	5	6	7	
Nasal breathing	Main group	201 (99.01%)	0 (0%)	2 (0.99%)	18 (8.87%)	183 (90.02%)*	203 (100%)
	95% CI	86.1; 99.81	0; 2.31	0.27; 3.52	5.49; 13.87	84.99; 93.73	
	Control group	25 (100%)	0 (0%)	1 (4%)	7 (28%)	17 (68%)*	25 (100%)
	95% CI	83.42; 100	0; 13.32	0.21; 22.32	12.87; 49.6	46.45; 84.27	
Auditory function	Main group	82 (40.39%)	0 (0%)	127 (62.56%)	30 (14.78%)	46 (22.66%)	203 (100%)
	95% CI	33.64; 47.51	0; 2.31	55.48; 69.16	10.34; 20.59	17.22; 29.16	
	Control group	11 (44.0%)	1 (4%)	17 (68.0%)	4 (16.0%)	3 (12.0%)	25 (100%)
	95% CI	25.02; 64.73	0.21; 22.32	46.45; 84.27	5.25; 36.92	3.15; 32.34	
Acute respiratory infection (more than 5 times per year)	Main group	104 (51.23%)	0 (0%)	30 (14.78%)	91 (44.83%)	82 (40.39%)**	203 (100%)
	95% CI	44.15; 58.26	0; 2.31	10.34; 20.59	37.91; 51.95	33.64; 47.51	
	Control group	13 (52%)	1 (4%)	9 (36%)	8 (32%)	7 (28%)**	25 (100%)
	95% CI	31.75; 71.66	0.21; 22.32	18.71; 57.38	15.73; 53.55	12.87; 49.6	
Secretory otitis (more than 3 episodes per year)	Main group	41 (20.2%)	0 (0%)	162 (79.8%)	4 (1.97%)	37 (18.23%)	203 (100%)
	95% CI	15.04; 26.52	0; 2.31	73.46; 84.96	0.63; 5.3	13.31; 24.38	
	Control group	4 (16.00%)	1 (4.0%)	19 (84.0%)	3 (4.0%)	2 (8.0%)	25 (100%)
	95% CI	5.25; 36.92	0.21; 22.32	54.48; 89.84	0.21; 22.32	1.4; 27.5	
Rhonchopathy	Main group	152 (74.9%)	0 (0%)	51 (25.12%)	13 (6.4%)	139 (68.47%)	203 (100%)
	95% CI	68.23; 80.57	0; 2.31	19.43; 31.77	3.59; 10.94	61.53; 74.7	
	Control group	19 (76.0%)	1 (4%)	6 (30%)	3 (12.0%)	15 (60.0%)	25 (100%)
	95% CI	54.48; 89.84	0.21; 22.32	10.16; 45.52	3.15; 32.34	38.89; 78.19	
Rhinophonia	Main group	138 (67.89%)	0 (0%)	65 (32.02%)	37 (18.23%)	101 (49.75%)	203 (100%)
	95% CI	58.5; 71.95	0; 2.31	25.76; 38.98	13.31; 24.38	42.7; 56.81	
	Control group	16 (64.0%)	2 (8.0%)	9 (36.0%)	3 (12.0%)	11 (44.0%)	25 (100%)
	95% CI	42.62; 81.29	1.4; 27.5	18.71; 57.38	3.15; 32.34	25.02; 64.73	

note: (CI) 95% is confidence interval; \*, \*\* is significant data difference ( $P < 0.05$ )

Thus, endorinoscopy was performed for 39 (19.2%) patients of the main group and 7 (28.0%) children of the control group. In the main group, there were no cases of clinically significant recurrence of adenoid vegetations during endorinoscopy but 2 patients (5.1% (95% CI 0.9; 18.6) from the examined had individual granules that visually resembled lymphoid tissue and were localized in the area of the nasopharynx arch and did not affect the nasal breathing. During endorinoscopy 5 (71.4% (95% CI – 30.26; 94.89) from 7 children of the control group had residues

of lymphoid tissue in the peritubular compartments and 1 child (14.3%) had them in perichoanal area. Therefore, the incidence of residual lymphoid tissue in patients with complaints of nasal breathing or auditory function in the long-term observation was significantly higher by 66.3% ( $P < 0.05$ ) after cold blade adenectomy. The size of the detected "residues" of lymphoid tissue of the adenoid vegetations in the control group was not large and did not cause mechanical impact or occlusion of the nasopharyngeal lumen for breathing.



Table 2. Average adenectomy efficacy in long-term observation (12-24 months) based on patients' parents survey results

Clinical characteristics	Group of patients	Total sample			Patients who had complaints of adenectomy		
		Number of observations	Average number of points	Significance of differences	Number of patients/ people	Average number of points	Significance of differences
		n	M±m	p	n (%)	M±m	p
Nasal breathing	main	203	3.89±0.02	p<0.05	201 (99.01%)	3.91±0.02	p<0.05
	control	25	3.64±0.12		25 (100%)	3.64±0.12	
Auditory function	main	203	2.60±0.06	p>0.05	82(40.39%)	3.49±0.07	p<0.05
	control	25	2.36±0.15		11(44.0%)	2.91±0.26	
Acute respiratory infection (more than 5 times per year)	main	203	3.26±0.05	p<0.05	104 (51.23%)	3.79±0.05	p<0.05
	control	25	2.84±0.18		13 (52%)	3.47±0.18	
Secretory otitis (more than 3 episodes per year)	main	203	2.38±0.05	p>0.05	41 (20.2%)	3.90±0.05	p>0.05
	control	25	2.24±0.14		4 (16.00%)	3.50±0.33	
Rhonchopathy	main	203	3.43±0.06	p>0.05	152 (74.9%)	3.91±0.02	p>0.05
	control	25	3.28±0.2		19 (76.0%)	3.74±0.13	
Rhinophonia	main	203	3.18±0.06	p>0.05	138 (67.89%)	3.73±0.04	p>0.05
	control	25	2.92±0.22		16 (64.0%)	3.56±0.19	

In the survey, we also evaluated the indicators that indirectly reflected the degree of occlusion of the nasopharynx by adenoid vegetation, such as rhonchopathy and rhinophonia. Initially, about 75% of patients in both groups of children complained of rhonchopathy (74.9% in the main group and 76.0% in the control group). As a result of the surgery, improvement on the aforementioned characteristics was noted in all operated patients of the main (74.9±6.4%) and control (76±19.2%) groups. The distribution of patients in groups according to the degree of improvement on the basis of "rhonchopathy" was as follows: a significant improvement was noted in 68.23% of children after endoscopic shaver adenectomy and 64.0% of patients after endoscopic surgery performed with cold blade, but a significant difference between them was not reached.

Similar data were obtained as to the effect of adenectomy on speech of children. It was found out that speech disorder was characteristic (according to the parents) for more than 60% of patients (138 (67.9±6.7%) children of the main group and 16 (64.0±18.2%) children of the control group). All children with these complaints reported improvement after adenectomy, both in the main and in the control groups with a more pronounced effect in patients after shaver adenectomy compared to the cold blade one: 49.8% (95% CI: 42.7; 56.81), vs. 44.0% (95% CI: 25.02; 64.73), respectively.

The results of the survey generally reflected the high efficiency of endoscopic adenectomy, but it should be noted that the higher efficiency was in surgeries performed with the shaver technology, in particular with the use of microdebriders.

Thus, significantly better results of the treatment of patients with the use of microdebrider were obtained in such indicators as restoration of nasal breathing and normalization of auditory tubes function. In particular, the proportion of patients who showed significant improvement in these indicators (4-point assessment) differed from the control group by 22.02% and 10.06%, respectively (P <0.05). In addition, 1 child after a cold blade endoscopic adenectomy had a decrease in auditory function with the development of secretory otitis. We observed the growth of lymphoid tissue in the area of the tube rollers in this patient during endorinoscopy.

This area of the nasopharynx is one of the most difficult to remove adenoid vegetations, with the help of traditional methods, even with endoscopic surgery, which is confirmed by endorinoscopy data in the long-term observation period after adenectomy. That is why, residual hyperplasia of lymphoid tissue after removal of adenoid vegetations was found to be much more frequent (71.43%) with endorinoscopy in the postoperative period. It should be noted that the residual lymphoid tissue in the peritubular compartments was more often found even in cases where the adenectomy was performed with cold blade under the control of the endoscope, whereas after the microdebrider adenectomy there was no clinically significant residual lymphoid tissue in the specified area.

The above trends are also confirmed by the analysis of average score evaluation of the effectiveness of adenectomy (Table 2).

The data presented in table 2 shows that patients in both groups had significant (p<0.05) difference between the indicators on the signs of "violation of the nasal breathing" and "frequency of acute respiratory infection" in favor of a more pronounced effect in individuals after endoscopic microdebrider adenectomy. Significantly better results of microdebrider adenectomy were observed in terms of "auditory function state" after the surgery (p<0.05), especially in the patients of the main group who had complaints about auditory function before the surgery.

The average results by the number of points in the operated patients according to the criteria "otitis frequency", "rhonchopathy", "rhinophonia" proved the high efficiency of both methods of adenectomy, which were studied and showed no significant difference of indicators between the groups.

#### Conclusion.

1. Endoscopic microdebrider adenectomy is an effective and safe method of treatment for children with adenoid hypertrophy.
2. Endoscopic microdebrider adenectomy can significantly improve long-term adenectomy results, in particular the efficiency of restoration of nasal breathing, and reduce the incidence of acute respiratory infection, compared to the traditional adenectomy by 22.02% and 25.22%, respectively.
3. The performance of endoscopic microdebrider adenectomy

with tympanopuncture allowed achieving better results in the auditory function by 16.6%.

4. The efficacy of endoscopic microdebrider adenectomy in the remote postoperative period is not inferior to the effectiveness of cold blade endoscopic surgeries by the criteria of “rhonchopathy”, “rhinophonia”.

## REFERENCES

1. Gribovskii AM, Unguriyany TN. Analis biomeditsinskikh dannykh s ispolzovaniem dannykh paketa statisticheskikh program SPSS. Arkhangelsk: Izdatelstvo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2017:1-293 s.
2. Rusetskii IuIu. Funktsionalnaia organosokhraniiaushchaia endoskopicheskaia adenotomia: avtoreferat dis.kand. med. Nauk. Samara, 2003:1-21s.
3. Rusetskii IuIu, Latysheva EN, Spiranskaia OA, Maliavina US. Chirurgicheskoe lechenie adenoidov. Russkii meditsinskii zhurnal, 2015;6:339-341.
4. Shkorbotun VO, Liakh KV, Shkorbotun YaV Modyficovana videoasystovana adenotomiia u ditei z vykorystanniam kutovogo mikrodebridera. Zhurnal vushnykh, nosovykh I gorlovukh khvorob 2011; 3-c: 237-238.
5. Shkorbotun VO, Liakh KV, Shkorbotun YaV Sposib likuvannia gipertrofii glotkovogo mygdalyka. Patent na korysnu model N108402 Ukraina, PKA61B 17/00.; zaiavl.10.02.2016; opublik. 11.07.2016, Biul.N13.
6. Adedeji T, Amusa Y, Aremu A. Correlation between adenoidal nasopharyngeal ratio and symptoms of enlarged adenoids in children with adenoidal hypertrophy. // Afr J Paediatr Surg. 2016;13(1):14-19.
7. Akhter MB, Siddiqui MM, Rabhani MG, Talukder SI, Al-Robbani AM Tonsillectomy, Adenoidectomy and Adenotonsillectomy Operation.// Dinajpur Med Col J. 2015;8(1):15-20.
8. Das, A. T. Combined Conventional and Endoscopic Microdebrider-Assisted Adenoidectomy: A Tertiary Centre Experience. // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017;Vol-11(2):MC05-MC07.
9. Ferreira MS, Mangussi-Gomes J, Ximendes R, Evangelista AR, Miranda EL, Garcia LB, et al. Comparison of three different adenoidectomy techniques in children - has the conventional technique been surpassed? // International Journal of Pediatric Otorhinology 2018;104(1):145-149.
10. Kim B, Lim H, Lee S, Hwang Y. 3D-structural change of nasopharynx following adenoidectomy: 10- year serial data in a single hospital. // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2020;277:1391-1395.
11. Pereira L, Monyor J, Almeida FT, Almeida FR, Guerra E, Flores-Mir C et al Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. Sleep medicine reviews.2018 Apr.
12. Ryczer T., Zawadzka-Głós L., Czarnecka P, Sobczyk K. Bleeding as the main complication after adenoidectomy and adenotonsillotomy//NewMed. 2015;19(4):125-129.
13. Schupper A, Nation J, Pransky S. Adenoidectomy in Children: What Is the Evidence and What Is its Role? // Current Otorhinology Reports 2018;6:64-73.
14. Surov A, Ryl I, Bartel-Friedrich S, Wienke A, Kösling S. MRI of nasopharyngeal adenoid hypertrophy. // The Neuroradiology Journal 2016;9(5):408-412.
15. Yang L, Shan Y, Wang S, Cai C, Zhang H. Endoscopic assisted adenoidectomy versus conventional curettage adenoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Springerplus. 2016;5:426.

## SUMMARY

### COMPARISON OF LONG-TERM CLINICAL RESULTS OF MICRODEBRIDER AND COLD BLADE ADENOIDECTOMY

<sup>1,2</sup>Shkorbotun V., <sup>1</sup>Liakh K., <sup>1,2</sup>Shkorbotun Y.

<sup>1</sup>State Institution of Science “Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine” State Administrative Department, Department of miniinvasive surgery, Kyiv; <sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Otolaryngology, Kyiv, Ukraine

The advantages of endoscopic shaver adenectomy are safety, accuracy of tissue removal, and low relapse rate. However, there is a lack of information about long-term clinical results of this method in the literature that arose a necessity of conducting such a study.

The objective of the study - to consider the clinical efficacy of shaver adenectomy in the long-term observation period after the surgery (12-24 months).

The study presents a comparison of the long-term results of endoscopic modified microdebrider adenotomy (EMMA) (a variant of shaver transoral combined adenotomy developed by the authors) in 203 children and the cold blade adenotomy (25 children). Evaluation of the results was carried out according to the survey of parents and clinical examination of children 12-24 months after the surgery.

According to the survey, EMMA was 22.02% more effective according to the “restoration of nasal breathing” criterion and by 22.5% by the “frequency of acute respiratory infections” criterion in comparison with the cold blade adenectomy. The implementation of this technique in combination with tympanopuncture in children with secretory otitis on the background of pharyngeal tonsil hypertrophy allows achieving better results in the restoration of auditory function by 16.6%.

Endoscopic modified microdebrider adenectomy is an effective and safe method for treating children with adenoid hypertrophy, which, according to the results of a long-term observation, allowed achieving a better level of nasal breathing and reducing the frequency of acute respiratory infections compared with cold blade adenectomy.

**Keywords:** adenectomy, adenotomy, adenoid hypertrophy, shaver adenectomy, long-term result, microdebrider, comparison.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОДЕБРИДЕРНОЙ И КЛАССИЧЕСКОЙ АДЕНОТОМИИ

<sup>1,2</sup>Шкорботун В.А., <sup>1</sup>Лях Е.В., <sup>1,2</sup>Шкорботун Я.В.

<sup>1</sup>Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Научный отдел малоинвазивной хирургии, Киев; <sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра оториноларингологии, Киев, Украина

К преимуществам эндоскопической шейверной адено-томии относятся безопасность, точность удаления ткани и

низкая частота рецидива, однако отдаленные клинические результаты этого метода в литературе скудно представлены и нуждаются в изучении.

Цель исследования - определить клиническую эффективность шейверной аденотомии в отдаленном периоде после вмешательства (12-24 месяцев).

Проведено сравнение отдаленных результатов разработанного авторами варианта шейверной трансоральной комбинированной аденотомии - эндоскопической модифицированной микродебридированной аденотомии (ЭММА) у 203 детей с операциями по классической методике (n=25). Оценка результатов проведена по данным опроса родителей и клинического обследования детей спустя 12-24 месяца после вмешательства.

Установлено, что, согласно результатам анкетирования,

ЭММА спустя 12-24 мес. на 22,02% более эффективна по критерию «восстановление носового дыхания» в сравнении с аденотомией классическим способом и на 22,5% - по показателю «частота острых респираторных заболеваний». У детей с секреторным отитом на фоне гипертрофии глоточной миндалины выполнение данной методики в сочетании с тимпанопункцией позволяет достичь лучших результатов восстановления слуховой функции на 16,6%.

Эндоскопическая модифицированная микродебридированная аденотомия - эффективный и безопасный метод лечения детей с гипертрофией аденоидов, который по результатам опроса в отдаленном периоде позволяет достичь лучшего уровня восстановления носового дыхания и снизить частоту острых респираторных заболеваний в сравнении с классической аденотомией.

### რეზიუმე

მიკროდებრიდული და კლასიკური ადენოტომიის შორეული შედეგების შედარება

<sup>1</sup>ვ.შკორბოტუნი, <sup>1</sup>ე.ლიახი, <sup>1,2</sup>ა.შკორბოტუნი

<sup>1</sup>პროფილაქტიკური და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, მცირეინვაზიური ქირურგიის სამეცნიერო განყოფილება, კიევი;  
<sup>2</sup>პ.შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, ოტორინოლარინგოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შეივერული ადენოტომიის კლინიკური ეფექტურობის შეფასება ჩარევის შემდგომ შორეულ პერიოდში (12-24 თვე).

ჩატარებულია ავტორების მიერ შემუშავებული შეივერული პირგავლითი კომბინირებული ადენოტომიის კომბინირებული ვარიანტის (n=203) შორეული შედეგების შედარება კლასიკური წესით ჩატარებულ ოპერაციებთან (n=25). შედეგების შედარება განხორციელდა ბავშვების მშობლების გამოკითხვის და ჩარევიდან 12-24 თვის შემდეგ ბავშვების კლინიკური კვლევის შედეგების მიხედვით.

დადგინდა, რომ ანკეტირების შედეგების მიხედვით, შეივერული ადენოტომია 12-24 თვის შემდეგ 22,02%-ით უფრო ეფექტურია “ცხვირით სუნთქვის აღდგენის” კრიტერიუმის მიხედვით, კლასიკურ ადენოტომიასთან

შედარებით, 22,5%-ით კი – “მწვავე რესპირაციული დაავადებების სიხშირის” მაჩვენებლების მიხედვით.

სეკრეციული ოტიტის მქონე ბავშვებში სასის ნუშურების ჰიპერტროფიის ფონზე ამ მეთოდის გამოყენება ტიმპანოპუნქციასთან ერთად 16,6%-ით მეტად იძლევა სმენის ფუნქციის აღდგენის უკეთესი შედეგების მიღწევის საშუალებას.

ენდოსკოპიური მოდიფიცირებული შეივერული ადენოტომია მკურნალობის ეფექტურ და უსაფრთხო მეთოდს წარმოადგენს ჰიპერტროფირებული ადენოიდების მქონე ბავშვებში, რომელიც გამოკითხვის შედეგების მიხედვით იძლევა ცხვირით სუნთქვის უკეთ აღდგენის და მწვავე რესპირაციული დაავადებების სიხშირის შემცირების საშუალებას კლასიკურ ადენოტომიასთან შედარებით.

## DEVELOPMENT OF NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS IN EXPERIMENT

<sup>1</sup>Ghibradze G., <sup>1</sup>Vadachkoria Z., <sup>1</sup>Dzidziguri L., <sup>2</sup>Mikadze M., <sup>2</sup>Modebadze I., <sup>2</sup>Rusishvili L., <sup>2</sup>Dzidziguri D.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Children and Adolescent Maxillo-facial Surgery and Surgical Stomatology, Department of Anesthesiology and Reanimatology; <sup>2</sup>Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Division of Biology, Department of Morphology, Georgia

Self-generation and transmission, as well as realization of genetic information in eukaryotic cells, is known to be regulated by exogenous and endogenous factors. Due to the regulatory importance of growth factors, any type of disruption of their activity initiates a pathological process in the body. Therefore, the study of growth factors and their mechanisms of cascading action remain the topical problems in biology and medicine. In this point of view, special attention should be paid to the study of protein factors expressed in tissue at different stages of benign vascular tumor - Hemangioma - formation, which play a leading role in the process of angiogenesis. Vascular tumors classified by the World Health Organization vary considerably in prevalence. In particular, compared to malignant forms (such as Hemangiosarcoma, Kaposi's sarcoma and Hemangioendothelioma), a more common is benign vascular tumor Hemangioma, whose prevalence frequency is 10-12% in the population of Caucasian children [2, 3]. Several forms (capillary, cavernous, and mixed) of Hemangioma have been described in the children, and the phases of their formation (proliferation, plateau, and involution) as well as signaling pathways of their regulatory factors are well studied [7, 10, 14, 15, 19]. For example, one of the central factors involved in angiogenesis is vascular endothelial growth factor (VEGF, a highly specific mitogen) that promotes the proliferation of endothelial cells, their migration, and the formation of new blood vessels [18, 20]. It participates in both physiological and pathological processes in the body, which is why controlling its secretion allows you to manage the course of pathological processes [9]. At the same time, we must bear in mind that these processes have not yet been fully explored and their active research is still ongoing [16]. There is no consensus on the origin of Hemangiomas, which makes it difficult to classify and separate them from other forms of vascular tumors [8]. Since there is no unified theory about the origin of Hemangiomas, its treatment is also complicated. Aside from that, the modern therapeutic approach mainly involves the inhibition of angiogenesis factor receptors using synthetic drugs, which in some cases are accompanied by side effects [13]. That is why the search for new ways of therapeutic approaches continues to this day. In this regard, it is important to identify endogenous factors that inhibit cell proliferation and to determine their potential for therapeutic use. One of the factors inhibiting cell proliferation is identified in the cells of almost all mammals. Both eu- and prokaryotic cells have been shown to contain thermostable protein complexes (TPC), whose low-molecular-weight component (12-17 kDa) has the ability to decrease mitotic activity of the tissue by inhibiting of transcription [6]. Comparative analysis has shown that the complex of similar proteins isolated from Hemangioma has a different, in particular minor, content of a low molecular weight component [17]. It was interesting to study the possibility of using this factor for therapeutic purposes. We investigated the effect of thermostable protein complex from chicken liver immobilized in neutral ointment on the proliferation of liver cells in adolescent white rats. It is established that the protein complex retains its ability to

inhibit cell proliferation. In view of all the above, it was interesting to study the effect of the thermostable protein complex on experimental models of Hemangiomas. We turned our attention to the chicken comb, which is the well-proven example of Hemangiomas experimental models [1].

The aim of the work was to study the action of thermostable protein complex isolated from adult chicken liver on the growth of adolescent chicken comb.

### Materials and methods. Experimental Animals and Model

Adult and adolescent (40-day-old) chickens as well as adult white rats were used as subjects in the experiments. Tissue samples were taken from adult chicken comb (experimental model of Hemangioma), adult rat pancreas, and postoperative material of capillary Hemangioma received from Zhvania Pediatric Clinic.

### Experimental groups

We divided the birds into 2 groups: I - control group and II - experimental group. The experimental group was injected of aqueous solution of thermostable protein complex (200 µg) from adult chicken liver in the comb daily, while the control group was given the same amount of distilled water, for 22 days. On the 22nd day of the injections, comb biopsy material was taken to prepare histological slides.

### Alcohol extraction of thermostable protein complex

To obtain a thermostable protein complex, we used the Bullow alcohol extraction method [4]. The cleaned chicken liver tissue washed in saline, weighed and added cold distilled water in a ratio of 1/8. The suspension was homogenized in a Downs type homogenizer. The homogenate was rapidly frozen in liquid nitrogen and allowed to thaw completely at room temperature. The resulting liquid sample was filtered through a quadrilateral bandage and was added 96° alcohol to a final concentration of 50°. The mixture was placed at +4°C for one hour, and then centrifuged at 600g for 10 minutes on a K-23 centrifuge. The resulting precipitate was removed from the supernatant and was added 96° alcohol in such an amount that the final concentration was 81°. The mixture was kept at +4° C for one hour and centrifuged in the same manner. The obtained precipitate was dissolved in water and boiled at +100°C (water bath) for 20 minutes, then centrifuged at 600g for 10 minutes. The supernatant was frozen in liquid nitrogen and lyophilized in an adsorption-condensation lyophilizer. The protein in the obtained powder was determined by the commonly accepted Lowry method [11]. Similarly were isolated protein complexes from adult rat pancreas and postoperative material of capillary Hemangiomas.

### Native protein electrophoresis in polyacrylamide gel

Native protein electrophoresis was performed using the Davis method [5]. Acrylamide gel with a concentration gradient of 10-25% was used. The gel samples were solved in a buffer (0.5 M Tris HCl pH-6.8; 50% glycerol; 0.05% bromophenol blue) and put 20 µl of solution per sample in the gel pockets. Their electrophoretic separation was performed with power - 14 mA, voltage - 100V. At the end of the process the gel was stained with a solution of silver nitrate.

### Gel staining with silver nitrate

Silver staining was performed according to the method of Nesterenko [12]. The gel was treated with a mixture of 60 ml 50% acetone and 1.5 ml 50% trichloroacetic acid for 5 minutes and then kept in distilled water for 5 minutes. Then gel was treated with 50% acetone for 5 minutes and then with sodium thiosulfate solution (100  $\mu$ l of 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> x 5H<sub>2</sub>O + 60 ml of distillate) for 1 minute. Consequently, this gel was treated with silver nitrate solution (0.8 mL 20% AgNO<sub>3</sub> + 0.6 mL 37% formaldehyde + 60 mL distillate) for 8 min and then with mixture of sodium carbonate and sodium thiosulfate (1.2 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> + 25 mkl 37% formaldehyde + 25  $\mu$ l Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 60 ml bidistillate) until staining. Reaction was stopped with 4% acetic acid solution. Between each procedure, gel was rinsed with the distilled water 3 times for 3-5 seconds.

### Fixation and embedding in paraffin

Biopsy materials were fixed in formalin (4% solution pH 7.2-7.4 for 2 days). After fixation, the tissue sections were dehydrated by passing through increasing alcohol concentration baths (70%- 30 min, 80%- 30 min, 96%- 30 min.). Then, tissues were placed in acetone three times for 20 min each, acetone-benzene (1:1) for 30 min, benzene three times for 20 min each. Then samples were immersed into paraffin-wax mixture (58-60 °C), three changes - 1 hour each. Tissues were embedded into paraffin blocks. Tissues were sectioned by Leica microtome (thickness of sections -5 $\mu$ m) and stained using standard protocol of Hematoxylin and Eosin (H&E). Tissue samples were studied under the light microscope (Zeiss Primo Star, Germany).

**Results and discussion.** At the initial stage of the study, we isolated TPC from adult chicken liver cells using the standard method of alcohol extraction and performed a comparative analysis of its components, for which we used the polyacrylamide gel electrophoresis method [5]. As a control, we used a set of well-known marker proteins (molecular masses in the range of 245-11 kDa) and protein complexes isolated from intact rat pancreas and capillary Hemangioma.

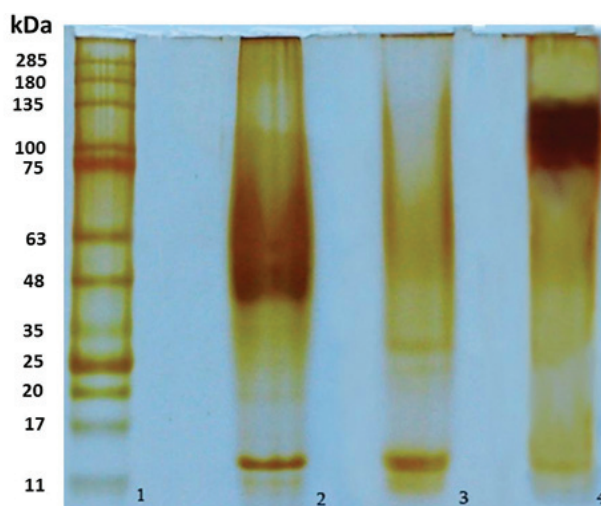


Fig. 1. A comparative study of the components of the thermostable protein complex isolated from adult chicken liver, using native protein electrophoresis in a polyacrylamide gel; 1 - Marker proteins (11 – 285 kDa), 2 - TPC isolated from cells of adult chicken liver, 3 - rat pancreas TPC; 4 - capillary Hemangioma TPC

The image clearly shows that, like the pancreatic TPC, a low-molecular-weight subfraction (range 12-17 kDa) was

identified in the thermostable protein complex isolated from adult chicken liver, that is similar to protein complexes isolated from Hemangioma tissues as previously described.

We used adolescent chickens (2-month-old males) to study the effects of TPC isolated from adult chicken liver on the growth of chicken comb. We divided the chickens into 2 groups: I - control group and II - experimental group. The experimental group was injected with 300  $\mu$ l of TPC (200  $\mu$ g of TPC / 300  $\mu$ l of water) in chicken comb daily, while the control group was injected with the same amount of distilled water, for 22 days. On the 22nd day from the start of the injections, chicken comb biopsy material was taken to prepare histological slides. Studies have shown that changes in the size and color of chicken comb in the experimental group were noted as early as two weeks after chicken liver TPC injections. These changes were evident in photographs taken on the 20th day (Fig. 2). Figure 2 C and D clearly show that typical capillary staining is also not seen around the eye and neck areas of the study objects at 22 days (Fig. 2 C and D).

The change in the comb color of the study group animals may be due to a reduction in the number of capillaries in the chicken comb skin and / or a cessation of their growth.

Therefore, in parallel, we conducted a quantitative analysis of blood vessels in the skin on histological slides. For this purpose, we used paraffin slices stained with hematoxylin-eosin and evaluated the quantitative changes in the capillaries in the richest papillary layer of skin dermis.

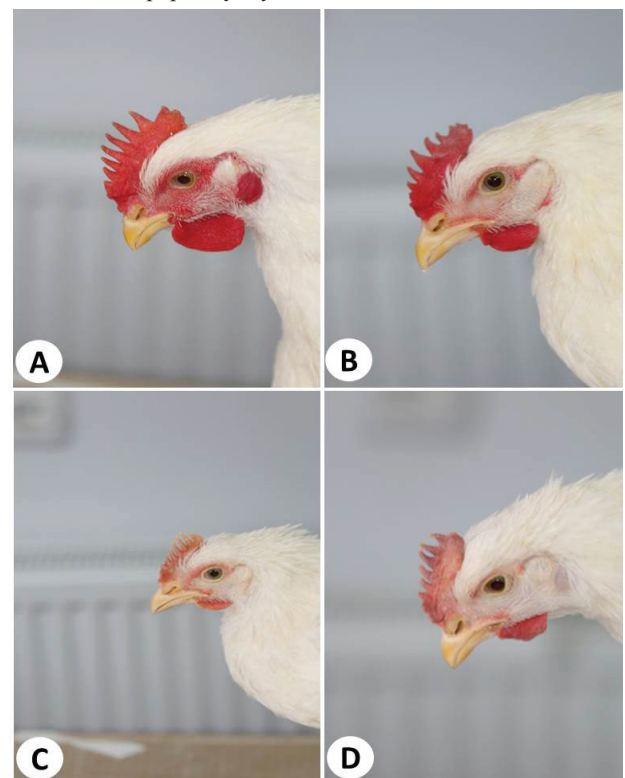


Fig. 2. Impact of adult chicken liver TPC on adolescent chicken comb. Control (A, B) and experimental (C, D) animals on the 20th day after start of TPC injections

Studies have shown that the number of capillaries is significantly reduced in the thin layer of the dermis, immediately under the epidermis (Fig. 3).

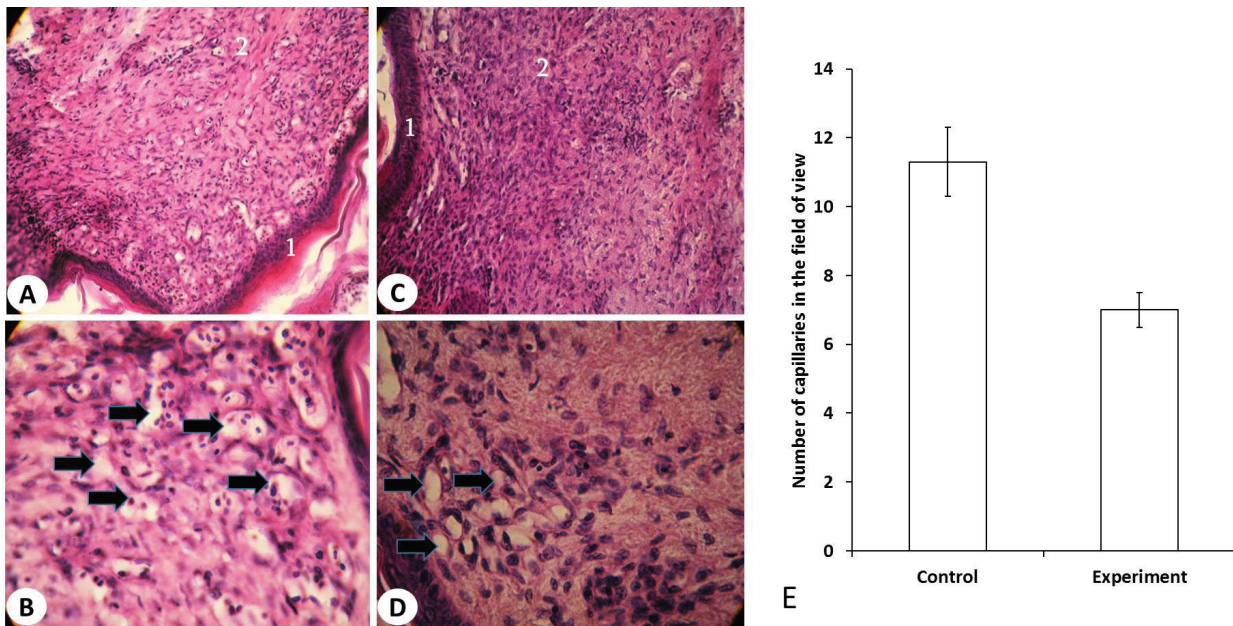


Fig. 3. Effect of TPC isolated from adult chicken liver on the number of capillaries in the skin of adolescent chicken comb

The histoarchitectonics of skin from chicken combs: A, B – control group; C, D - experimental group; 1 - epidermis layer, 2 - vascularized connective tissue (derma), capillaries are indicated by the arrows (A, C - X400, B, D - X1000, H&E). E – Diagram shows decreased number of comb capillaries after injections of TPC ( $p>0,05$ ).

Based on the results we can conclude that, the thermostable protein complex of adult chicken liver has the ability to inhibit capillary growth of adolescent chicken comb.

## REFERENCES

1. Окунева А. И., Окунев Н.А., Власов А.П., Герасименко А.В., Маркосьян С. А., Мадоннова Ю.Б. Местое воздействие на ткани препарата «кенолог»на экспериментальной модели сосудистой опухоли. Детская хирургия, 2013, No1.44-47
2. Antonescu, C. Malignant vascular tumors—an update. Mod Pathol 2014; 27, S30–S38.
3. Boscolo E. and Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. Angiogenesis. 2009; 12(2):197-207.
4. Bullough WS, Hewett CL, Laurence EB. The epidermal chalone: a preliminary attempt at isolation. Exp. Cell Res. 1964; 36:192-200.
5. Davis B. J. Disc Electrophoresis. II. Method and Application to Humen Serum Proteins. Ann. N.Y Acad. Sci., 1964, (121):404-427.
6. Dzidziguri D., M. Iobadze, T. Aslamazishvili, G. Tumanishvili, V. Bakhutashvili, T. Chigogidze, L. Managadze. Comparative study of influence of endogenic kidney factors on the proliferative activity of epitheliocytes. Tsitologiya. 2005, 47(6): 497-500.
7. Gajendra S, Das RR, Sahoo MK. Juvenile capillary hemangioma. Indian Dermatol Online J 2016; 7:125-6.
8. Harbi, S., Wang, R., Gregory, M. et al. Infantile Hemangioma Originates From A Dysregulated But Not Fully Transformed Multipotent Stem Cell. Sci Rep 2016; 6, 35811.
9. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev. 2004; 56(4):549-80.

10. Kowalska M, Dębek W, Matuszczak E. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. J Clin Med. 2021; 10(20):4631.
11. Lowry O.H., Roseborough N.J., Farr A.L. and Randall R. J. Protein measurements with the Folin phenol reagent. Journal of Biological Chemistry 1951; 193(1):265-75.
12. Nesterenko MV, Tilley M, Upton SJ. A simple modification of Blums silver stain method allows for 30 minute detection of proteins in polyacrylamide gels. Journal of Biochemical and Biophysical Methods, 1994, 28(3): 239-242.
13. Ou JM, Lian WS, Qiu MK, Dai YX, Dong Q, Shen J, Dong P, Wang XF, Liu YB, Quan ZW, Fei ZW. Knockdown of IGF2R suppresses proliferation and induces apoptosis in hemangioma cells in vitro and in vivo. Int J Oncol. 2014; 45(3):1241-9.
14. Park M. Infantile hemangioma: timely diagnosis and treatment. Clin Exp Pediatr. 2021; 64(11):573-574.
15. Ritter Matthew R., Michael I. Dorrell, Joseph Edmonds, Sheila Fallon Friedlander, and Martin Friedlander. Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002; 99(11):7455-60.
16. Sherbet G.V. Growth Factors and Their Receptors in Cell Differentiation, Cancer and Cancer Therapy. Elsevier, 2011; 368.
17. Vadachkoria Z., Dzidziguri L., Ghibradze G., Modebadze I., Mikadze M., Dzidziguri D. The new approach for study the growth regulatorion of various forms of children hemangioma. УКРАЇНСЬКИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ АЛЬМАНАХ 2016, N3 (1), 10-13.
18. Wroblewski, M., Bauer, R., Cubas Córdova, M. et al. Mast cells decrease efficacy of anti-angiogenic therapy by secreting matrix-degrading granzyme B. Nat Commun 2017; 8, 269.
19. Yang L, Dai J, Li F, Cheng H, Yan D, Ruan Q. The expression and function of miR-424 in infantile skin hemangioma and its mechanism. Sci Rep. 2017; 7(1):11846.
20. Zhang L, Mai HM, Zheng J, Zheng JW, Wang YA, Qin ZP, Li KL. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. Int J Clin Exp Pathol. 2013; 7(1):48-55.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS IN EXPERIMENT

<sup>1</sup>Ghibradze G., <sup>1</sup>Vadachkoria Z., <sup>1</sup>Dzidziguri L.,  
<sup>2</sup>Mikadze M., <sup>2</sup>Modebadze I., <sup>2</sup>Rusishvili L., <sup>2</sup>Dzidziguri D.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Children and Adolescent Maxillo-facial Surgery and Surgical Stomatology, Department of Anesthesiology and Reanimatology; <sup>2</sup>Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Division of Biology, Department of Morphology, Georgia

The aim of the study was to determine the endogenous factors regulating angiogenesis and develop new approaches to the treatment of uncontrolled growth of capillaries.

The effect of a cell proliferation inhibiting thermostable protein complex (TPC), isolated from adult chicken liver, on an experimental model of Hemangioma (adolescent chicken comb) was studied. It has been proved that thermostable proteins isolated from the liver of adult chicken have the ability to inhibit the growth of adolescent bird comb. In particular, it has been shown that daily TPC injection (200 µg) into the comb of animals of the experimental group for 22 days causes visible changes in the color and size of the comb. To explain the changes in typical skin redness and the comb size, quantitative changes in capillaries in highly vascularized papillary layer of the dermis were assessed using histological assessment.

Based on the results we can conclude that, the thermostable protein complex of adult chicken liver has the ability to inhibit capillary growth of adolescent chicken comb.

**Keywords:** hemangioma, thermostable protein complex (TBC), chicken comb.

## РЕЗЮМЕ

### РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕМАНГИОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Гибрадзе Г.В., <sup>1</sup>Вадачкория З.О., <sup>1</sup>Дзидзигури Л.В.,  
<sup>2</sup>Микадзе М.А., <sup>2</sup>Модебадзе И.П., <sup>2</sup>Русишвили Л.Ф.,  
<sup>2</sup>Дзидзигури Д.В.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии детского и подросткового возраста; департамент анестезиологии и реаниматологии; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, факультет точных и естественных наук, департамент биологии, кафедра морфологии, Грузия

Целью исследования явилось изучение эндогенных факторов, регулирующих ангиогенез, и разработка новых подходов к лечению неконтролируемого роста капилляров.

На экспериментальной модели гемангиомы (гребень кур) изучено действие термостабильного белкового комплекса (ТБК), тормозящего размножение клеток. Установлено, что термостабильные белки, выделенные из печени взрослых

кур обладают тормозящим влиянием на рост их гребня. В частности, показано, что в течение 22 дней ежедневная инъекция ТБК (200 мкг) птицам группы исследования вызывает выраженные изменения цвета и размера гребня.

С целью объяснения механизма изменений характерного красного окраса и размера гребня на гистологических препаратах самого богатого кровеносными сосудами слоя эпидермиса - сосочкового слоя, оценены количественные изменения капилляров.

Установлено, что в сосочковом слое эпидермиса количество капилляров значительно уменьшается. На основании полученных результатов делается вывод, что термостабильный белковый комплекс печени взрослых цыплят обладает способностью ингибировать рост капилляров гребешков молодых цыплят.

## რეზიუმე

ჰემანგიომების მკურნალობის ახალი მიდგომების შემუშავება ექსპერიმენტში

<sup>1</sup>გ. ლიბრაძე, <sup>1</sup>ზ. ვადაჭკორია, <sup>1</sup>ლ. ძიძიგური, <sup>2</sup>მ. მიქაძე,  
<sup>2</sup>ი. მოდებაძე, <sup>2</sup>ლ. რუსიშვილი, <sup>2</sup>დ. ძიძიგური

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და მოზარდთა ყბა-სახის ქირურგიისა და ქირურგიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი; ანესთეზიოლოგიისა და რეანიმაციოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის ბიოლოგიის დეპარტამენტი, მორფოლოგიის კათედრა, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანგიოგენეზის მარეგულირებელი ენდოგენური ფაქტორების შესწავლა და ახალი მიდგომების შემუშავება კაპილარების არაკონტროლირებადი ზრდის მკურნალობისათვის.

ჰემანგიომის ექსპერიმენტულ მოდელზე (მოზარდი მამლის ბიბილო) შესწავლილია ზრდასრული ქათმის ღვიძლიდან გამოყოფილი უჯრედების გამრავლების დამორეგულვებელი თერმოსტაბილური ცილოვანი კომპლექსის (ტკკ) მოქმედება.

დადგენილია, რომ ზრდასრული ქათმის ღვიძლიდან გამოყოფილ თერმოსტაბილურ ცილებს აქვს მოზარდი მამლების ბიბილოს ზრდის შეფერხების უნარი. კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ 22 დღის განმავლობაში ყოველდღიურად ტკკ-ის ინიექცია (200 მკგ) საცდელი ჯგუფის ფრინველების ბიბილოში იწვევს ბიბილოს ფერის და ზომის თვალსაჩინო ცვლილებებს. ბიბილოს კანის დამახასიათებელი წითელი შეფერილობის და ბიბილოს ზომის ცვლილებების ასახსნელად პისტოლოგურ პრეპარატზე ეპიდერმისის სისხლძარღვებით ყველაზე მდიდარ ღვრილოვან შრეში შეფასებულ იქნა კაპილარების რაოდენობრივი ცვლილებები.

კვლევით დადგენილია, რომ ეპიდერმისის ღვრილოვან შრეში კაპილარების რაოდენობა თვალსაჩინოდ მცირდება, მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ზრდასრული ქათმის ღვიძლიდან გამოყოფილ ტკკ-ს აქვს მოზარდი ქათმის ბიბილოს კაპილარების ზრდის შეფერხების უნარი.

## MICROSCOPIC CHANGES OF THE KIDNEY IN EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE BACKGROUND OF HYPER- AND HYPOTHYROIDISM

<sup>1</sup>Nechiporuk V., <sup>2</sup>Nebesna Z., <sup>1</sup>Didyk N., <sup>1</sup>Mazur O., <sup>2</sup>Korda M.

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

<sup>2</sup>I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Hyperthyroidism and hypothyroidism can cause various metabolic changes, including metabolic disorders of sulfur-containing amino acids, can also increase the risk of cardiovascular disease, renal dysfunction and kidney failure [2].

Recent studies have shown that hypothyroidism is associated with increased serum creatinine, decreased glomerular filtration rate, and an increased risk of chronic kidney disease. It has been hypothesized that hypothyroidism may alter renal function through effects on cardiac output, intrarenal hemodynamics, and the renin-angiotensin-aldosterone system, as well as structural changes, including decreased renal-to-body weight ratio, reduced tubular mass, and altered glomerular architecture. Hypothyroidism is more common in patients with chronic kidney disease. Conversely, hypothyroidism is also considered as a risk factor for suppressed renal function [10]. Recent data have shown a direct link between hypothyroidism and a decrease in glomerular filtration rate and an increase in chronic kidney disease [18].

Meanwhile, the pathophysiological mechanisms of renal dysfunction in hyperthyroidism, the nature of structural changes in the renal parenchyma and the dynamics of changes in the homeostatic functions of the kidneys induced by excessive secretion of iodothyronines, remain poorly understood [23]. It was found that changes in the transport of sodium ions in the kidneys, induced by hyperthyroidism, persist for a long time even after normalization of thyroid status, and prolonged administration of thyroxine to rats leads to severe structural damage to the glomerular and tubular components of the nephron [15].

Homocysteine (HCy) is a sulfur-containing amino acid that is an intermediate product of methionine remethylation. Hyperhomocysteinemia (HHCy) is a well-known independent risk factor for atherosclerosis and coronary heart disease [11]. Recent studies have shown that the level of HC in the blood was elevated in patients with hypothyroidism [24]. However, the potential pathophysiological mechanism underlying the increase in HCy levels in thyroid hormone deficiency has not been fully clarified. It has been hypothesized that elevated HCy may be associated, at least in part, with renal impairment, as HCy level is negatively correlated with renal function in the general population [9].

The aim of the study was to establish changes in the structure of the kidney under the conditions of HHCy, hyper- and hypothyroidism and their combined effects.

**Material and methods.** The experiments were performed on 50 outbred white male rats weighing 180-200 g. Rats were kept at standard daylight on a normal diet. All studies were conducted in compliance with the requirements of humane treatment of experimental animals, regulated by the Law of Ukraine "On protection of animals from cruel treatment" (№ 3447-IV of 21.02.2006) and the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, March 18, 1986).

All animals were divided into 6 groups: 1st - intact rats. This group of animals was injected intragastrically with 1% starch solution; 2-a - animals with thiolactone HHCy, which was caused by intragastric administration of HC in the form of thiolactone

at a dose of 100 mg/kg body weight in 1% starch solution once a day for 28 days. The dose, routes and duration of administration of HCy-thiolactone are borrowed from the literature and did not cause death of animals [21]; 3-a - animals with hyperthyroidism, which were daily injected intragastrically with L-thyroxine at a dose of 200 µg/kg in 1% starch solution [13]; 4-a - animals with thiolactone HHCy, which were daily administered intragastrically daily for 21 days L-thyroxine at a dose of 200 µg/kg in 1% starch solution; 5-a - animals with hypothyroidism, which were daily administered intragastrically mercazolyl in 1% starch solution at a dose of 10 mg/kg body weight [13]; 6-a - animals with thiolactone HHCy, which were administered daily for 21 days intragastrically mercazolyl at a dose of 10 mg/kg in 1% starch solution.

Animals were removed from the experiment 24 hours after the last administration of the selected substances.

Collection of material for microscopic examinations and its processing was performed according to the generally accepted method [7]. Pieces of kidneys were fixed in 10% neutral formalin solution, dehydrated in alcohols of increasing concentration, embedded into paraffin blocks. The sections cut at 4-5 µm thickness, were stained with hematoxylin-eosin [7]. Histological specimens were examined using a MIKROmed SEO SCAN light microscope and photo-documented using a Vision CCD Camera with an image output system from histological specimens.

**Results and discussion.** Microscopic examination of the kidney of intact white rats revealed that the organ has a typical structure of the parenchymal organ. Externally, the kidney is covered by a fibrous capsule, which is formed by dense fibrous connective tissue. The stroma of the organ is formed by thin layers of loose connective tissue with a dense network of hemocapillaries. The parenchyma of the organ is formed by a specialized epithelium that forms the nephrons and the system of collecting tubules. Nephrons are formed by the renal corpuscles and the system of convoluted and straight tubules. The renal corpuscle includes a knot of capillaries (glomerulus), a double-walled Shumlyansky-Bowman's capsule, and a mesangium. The capsule of the renal corpuscle passes into the convoluted part of the proximal tubule, which is lined with a single layer of columnar epithelium and has an indistinct, slit-like lumen. The cytoplasm of epitheliocytes is oxyphilic, in the center of each cell there is one round nucleus. The distal tubule on histological slide is less common and has a clear lumen lined with a single layer of cuboidal epithelium with a round nucleus located in the center of a cell and a light oxyphilic cytoplasm (Fig. 1).

A microscopic examination of the kidney of white rats under the conditions of a simulated HHCy revealed lesions of both the glomerular component of the kidney and damage to the tubular epithelium and dyscirculatory disorders in the vascular system of the organ. Vascular disorders main sign is poor blood supply to the vessels of the kidney. In arteries and veins the wall is thin with its moderate hypostasis, and thrombi are observed in their lumens. Vessels with sharply expanded, blood-filled lumens and the prominent intracapillary aggregation of erythrocytes are



found in the interstitium of a microcirculatory bed, some vessels are with a sludge phenomenon. There is perivascular edema with moderate focal lympho-histiocytic infiltration. Renal corpuscles are heterogeneous in size, there are large hypertrophied malpighians bodies with a slit-like lumen and local fusion of the capsule layers. Also there are renal corpuscles with unchanged histostructure and single small hypotrophied ones with compacted vascular glomerulus and dilated urinary space of the capsule. The glomerular network is blood-filled, with the enhanced aggregation of erythrocytes in their lumens and stasis. In the wall of the capillaries there is a focal and slight desquamation of the endothelium, moderate hyperplasia of the basement membrane. In the mesangium – there is an edema, also slight proliferation of mesangiocytes is present (Fig. 2).

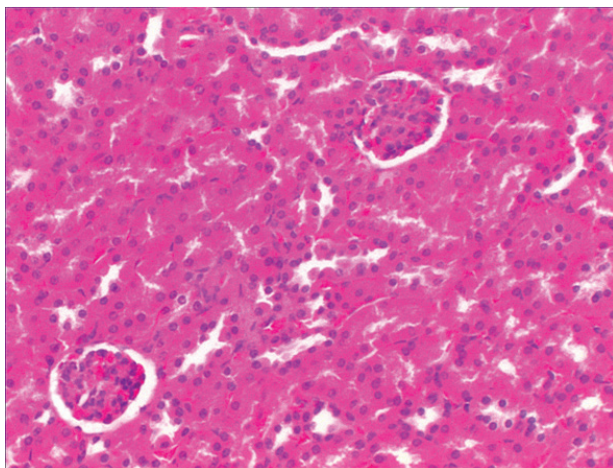


Fig. 1. Histological organization of the kidney cortex in rats of intact group. Renal corpuscles, proximal tubules, distal tubules, hemocapillaries of the peritubular blood network. Hematoxylin and eosin (H&E) staining. x 200

In the proximal convoluted renal tubules epithelial cells have signs of pronounced dystrophic changes. Swelling, hypertrophy and destruction of the brush border are observed in epitheliocytes. There is also desquamation of the epithelium and obturation of the tubules lumen by it (Fig. 2).

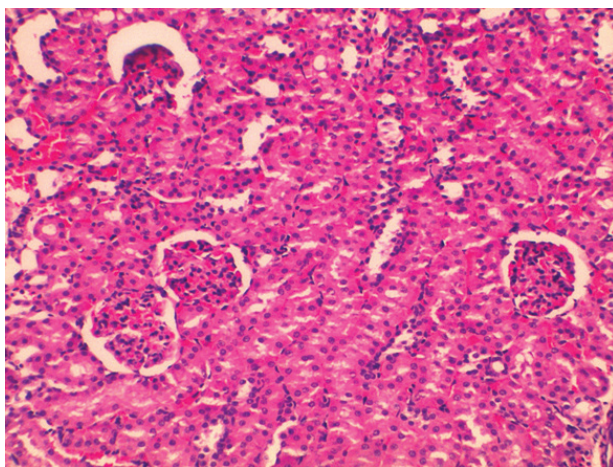


Fig. 2. Histological changes of the kidney of animals under conditions of hyperhomocysteinemia.

*Dyscirculatory disorders: stasis in the vessels of the venous bed, aggregation of erythrocytes in the lumens of the glomeruli capillaries and peritubular blood network, edema of the mesan-*

*gium, dystrophic changes of the renal epithelium. Hypertrophied and atrophied renal corpuscles. Staining with hematoxylin and eosin (H&E). x200*

In the group of animals with experimental hyperthyroidism circulatory disorders are also established, manifested by uneven blood supply to the vessels of the cortex and medulla of the organ, especially the capillaries of the vascular glomeruli of the renal corpuscles. Vessels of venous type are blood-filled, with insignificant edema of the wall and stasis in their lumens. Arterial vessels have a spasmodic lumen, their wall is thickened. In the interstitium of the parenchyma significant edema with moderate lympho-histiocytic infiltration and diffuse increase in the number of activated fibroblastic series cells.

The lumens of the afferent and efferent arterioles are blood-filled, with moderate edema in their wall. The capillaries of the vascular glomeruli are dilated, in their lumens there is increased aggregation of erythrocytes. In the wall of hemocapillaries there is a significant thinning or swelling of the basement membrane. In the mesangium there was edema with a moderate increase in the number of mesangiocytes. The urinary space increases moderately between the parietal and visceral layers of the Shumlyansky-Bowman's capsule. The diameter of all types of tubules and the diameter of their lumens increase. The cytoplasm of the epitheliocytes of the nephron tubules is oxyphilic, there is moderate edema, nuclei are dark, compacted, basophilic. At the apical pole of the epithelium of the proximal tubules there are signs of granular dystrophy in the form of homogeneous fine-grained eosinophilic granules (Fig. 3).

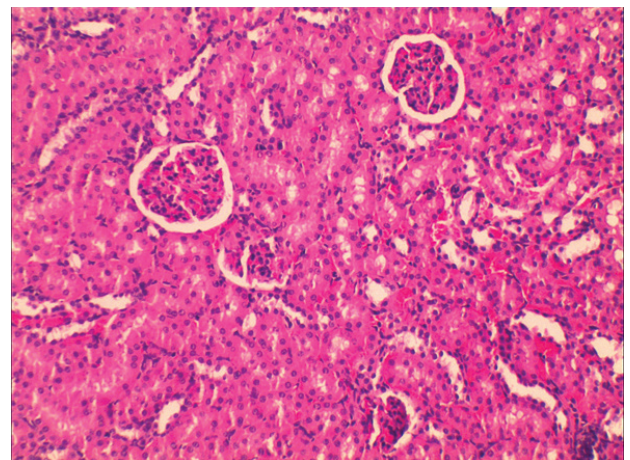


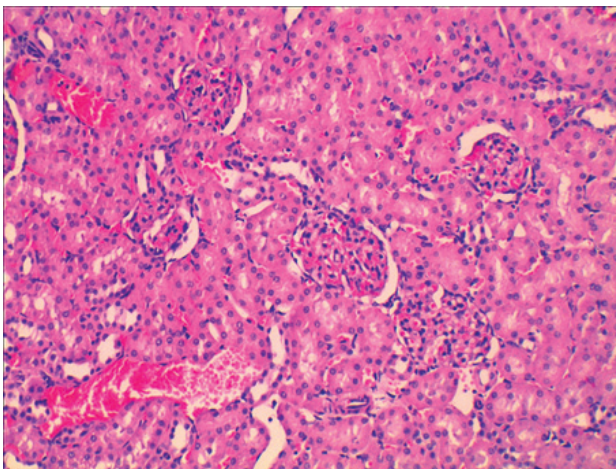
Fig. 3. Microscopic changes of the kidney of animals under the conditions of simulated hyperthyroidism. Deformed renal corpuscles, stasis in the capillaries of the vascular glomerulus and microcirculatory bed vessels of the interstitium. Destructive changes of the renal epithelium. Staining with hematoxylin and eosin (H&E). x 200

Histological examination of the kidneys of experimental animals under conditions of simulated hyperthyroidism and HHcy showed a greater degree of dystrophic changes in the structural components of the organ compared with previous observation groups.

The revealed signs of vascular insufficiency in the kidneys are manifested by a sharp dilation and blood-filled lumen of the vessels of the venous bed, a significant thinning and reorganization of their wall (edema). In the cortex of the renal parenchyma, this causes the formation of single local hemorrhages. Extravasate

is pale pink, in its center there is hemolysis of erythrocytes, and on its periphery a large number of leukocytes and macrophages - histiocytes. The vessels of the arterial bed have a thickened wall and a spasmodic lumen. There is stasis in the lumens of some arteries.

There is moderate perivascular edema with significant focal lympho-histiocytic infiltration and an increase in diffusely located activated fibroblasts in the interstitium of the renal parenchyma due to increased permeability of the walls of the microcirculatory bed vessels. Deformation of renal corpuscles was observed. In some cases - focal (local) thickening and destruction of the capsule outer layer of the renal corpuscle, there is a narrowing of the urinary space in the capsule. Glomerular capillaries are blood-filled, their lumens are significantly expanded, and the wall is thin. Due to the increased permeability of the filtration barrier in the mesangium, there is significant swelling of it (Fig. 4).



*Fig. 4. Microscopic changes of the kidney of animals under the conditions of simulated hyperthyroidism and hyperhomocysteinemia. Stasis in the capillaries of the vascular glomerulus and vessels of the microcirculatory bed of interstitium, blood-filled veins, deformed renal corpuscles with edema of the mesangium, dystrophically altered epitheliocytes of the tubules, dilated lumens of the distal tubules. Staining with hematoxylin and eosin (H&E). x 200*

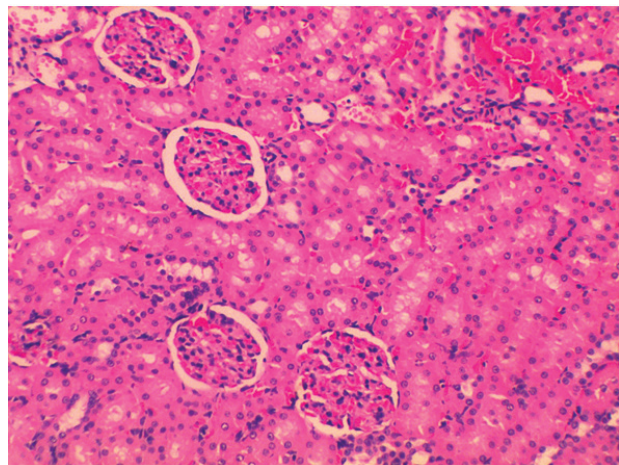
In cross section, the diameter of the tubules themselves and the diameter of their lumens increases. The cytoplasm of the renal epithelium of all types of tubules is oxyphilic, there is swelling of it, nuclei are dark, hyperchromic. The epithelium of the proximal tubules is characterized by signs of granular and hydropic dystrophy. In the proximal tubules there is a significant thickening of the basement membrane, focal desquamation of epitheliocytes, their exfoliation into the lumen and deposition of eosinophilic protein masses in the lumen of some proximal tubules.

Microscopic examination of the kidney under the conditions of simulated experimental hypothyroidism revealed changes in the cells of the filtrative and reabsorptive components of the organ nephrons. At the same time in the parenchyma of the cortex there are nephrons with unchanged histoarchitectonics and nephrons with deformed renal corpuscles and destructive changes in the tubular system.

The capillaries of the glomerular network is determined by blood-filling, increased aggregation of erythrocytes, stasis. In the wall of hemocapillaries the basement membrane is thickened. Between the loops of the capillaries there is well defined,

expanded mesangial matrix. The area of the urinary space between the parietal and visceral layers of the capsule is moderately reduced. Epithelium of the outer layer is flattened, basement membrane is thickened. Among the epithelium there are single cells with pyknotic nuclei.

Pronounced dystrophic changes are observed in the epithelium of the proximal and distal tubules. In cross section, the diameter of the proximal tubules increases, but their lumen is narrowed. In the cytoplasm - moderate edema with pronounced vacuolation, nuclei are basophilic, compacted. On the apical pole of the epithelium of the proximal tubules, fragmentation and desquamation of the brush border are observed (Fig. 5). The basement membrane of the tubules is thickened.

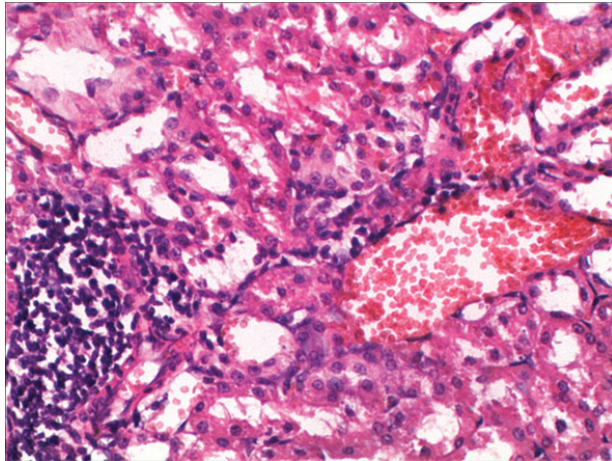


*Fig. 5. Microscopic changes of the kidney of animals under conditions of experimental hypothyroidism. Destructively changed renal corpuscles, renal tubules. Erythrocyte aggregation, stasis in the lumens of capillaries of the glomerular network and interstitial vessels. Staining with hematoxylin and eosin (H&E). x 200*

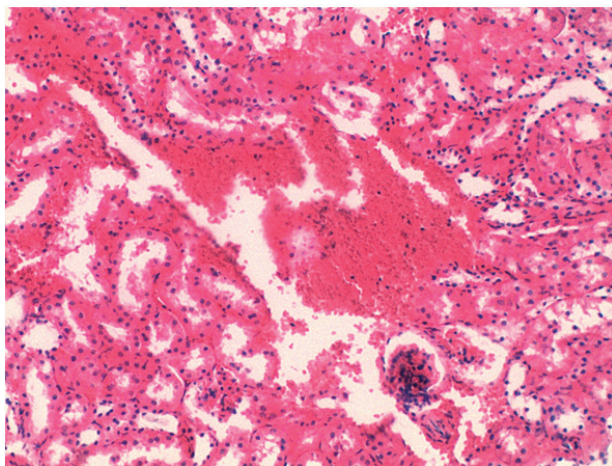
Histological study of the kidneys of animals under the combined effects of hypothyroidism and HHCy revealed the most significant destructive-degenerative changes in the filtration and reabsorption apparatus of the organ on the background of significant vascular disorders. The walls of blood vessels are thickened with pronounced edema, their lumen is dilated and blood-filled. There are mixed thrombi with hemolysis of erythrocytes in the lumen of individual arteries and veins. Stasis and the enhanced intracapillary aggregation of erythrocytes and thrombocytes, considerable perivascular hypostasis is found in the vessels of the microcirculatory bed. Lympho-histiocytic infiltration, edema and inflammation, local hemorrhages are observed in the interstitium (Fig. 6 A, B). Extravasate is pale pink with hemolysis of erythrocytes in the center and lympho-histiocytic infiltration on the periphery of hemorrhage.

In the renal corpuscles there is an increase in number of glomeruli and a decrease in the urinary space of the Shumlyansky-Bowman's capsule. The mesangium is characterized by edema and infiltration by neutrophils, monocytes and lymphocytes. Numerous vacuoles are present in the cytoplasm of mesangiocytes, the cytoplasm is brightly oxyphilic. Adhesions between the capillaries of the glomerulus and the inner layer of the capsule are present. The phenomenon of sludge (increased aggregation of erythrocytes) is found in the lumens of the capillaries of the glomerulus. Endotheliocytes are flattened, the basement membrane is hyperplastic, brightly oxyphilic.

Damage to the epithelium in the tubular system are manifested by cell hypertrophy, loss of the brush border, edema and vacuolization of the oxyphilic cytoplasm, nuclei are basophilic, compacted. There are some areas with desquamation of the epithelium and obturation of the lumen of the tubules by it (Fig. 6 A). The basement membrane of the tubules is significantly thickened, homogeneous.



A



B

Fig. 6. Microscopic changes of the kidney of animals under the conditions of simulated hypothyroidism and hyperhomocysteinemia.

A. Dilated, blood-filled lumens of the vessel, epithelial dystrophy, leukocyte infiltration. Staining with hematoxylin and eosin (H&E). x 400.

B. Hemorrhage in the renal parenchyma, deformed and destructively altered renal corpuscle, nephron tubular dystrophy. Staining with hematoxylin and eosin (H&E). x 200

The results of the study of the kidneys at the HHCy are consistent with the available data from the literature sources. Microscopic examination of the kidney under experimental HHCy in rats showed damage to both the glomerular component of the kidney, damage to the epithelium of the tubules and dyscirculatory disorders in the vascular system (focal and slight desquamation of the endothelium, minor hyperplasia of the basement membrane). In the proximal convoluted renal tubules, epithelial cells have signs of pronounced dystrophic changes (edema, epithelial cell hypertrophy). The high prevalence and severity of HHCy in patients with chronic kidney disease is an important

prognostic value as a risk factor for cardiovascular disease [6]. Menon V and others [17] found that HHCy is a risk factor for chronic kidney disease. In experimental work, it was found that HHCy causes acute interstitial nephritis and glomerular damage to the kidneys [19]. Hyperthyroidism had a destructive effect on kidney tissues, and circulatory disorders (uneven blood supply to the vessels of the cortex and medulla of the organ) were established. Significant edema with moderate lympho-histiocytic infiltration and diffuse increase in number of activated fibroblastic cells were found in the interstitium of the parenchyma. Lumen and diameter of all types of tubules were increased; there was moderate edema, nuclei in the cytoplasm of epitheliocytes of nephron tubules were dark, compacted and basophilic. Recent studies have shown that hyperthyroidism leads to increased renal blood flow and glomerular filtration rate [3]. The authors found that thyroid hormones increase cardiac output due to the positive chronotropic and inotropic effects, which leads to a decrease in vascular resistance and increases renal blood flow. Dizaye K. et al. [4] found that in patients with hyperthyroidism, the glomerular filtration rate increases by approximately 18–25%, not only due to increased renal blood flow but also to activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, and causes afferent arterial vasodilation and efferent arterial vasoconstriction, and as a consequence, leads to an increase in filtration pressure. In patients with hyperthyroidism, serum creatinine, as an inverse marker of glomerular filtration rate, is significantly reduced not only by increasing glomerular filtration rate but also by reducing total muscle mass [8]. Hyperthyroidism increases cellular metabolism, which leads to an increase in cystatin, the level of which correlates poorly with the glomerular filtration rate, increased N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase due to destruction of the glomerular basement membrane and damage to the tubules [12].

We found that under conditions of simulated hyperthyroidism and HHCy, there is a greater degree of dystrophic changes in the structural components of the kidneys compared with individual HHCy or hyperthyroidism. The revealed signs of vascular insufficiency in the kidneys were manifested by a sharp expansion and blood supply to the lumen of the venous bed vessels, significant thinning, edema and the formation of single local hemorrhages. Deformation of renal corpuscles was observed, there was a narrowing of the urinary space in the capsule. It is possible that these changes are the result of impaired metabolism of HHCy. In study [21], it was found that patients with acute renal failure have a number of disorders of folic acid metabolism, which play a key role in the remethylation of HHCy, due to disruption of folic acid transport and decreased plasma folic acid conjugate activity. In a study [1], it was found that the use of folic acid helps reduce the negative effects of HHCy among patients with chronic kidney disease. The authors suggest the use of folic acid with or without methylcobalamin supplements as an appropriate adjunctive therapy in patients with chronic kidney disease.

We have shown that experimental hypothyroidism caused destructive changes in the cells of the filtration and reabsorption components. The parenchyma of the cortex had nephrons with unchanged histoarchitectonics, deformed renal corpuscles and destructive changes in the tubular system. Capillaries were blood-filled, the enhanced aggregation of erythrocytes and stasis are defined, and in a wall of microvessels, the basement membrane is thickened. Between the loops of the capillaries expanded mesangial matrix is well defined. The area of the urinary space between the parietal and visceral layers of the capsule is moderately reduced. Pronounced dystrophic changes are observed in the epithelium of the proximal and distal tubules.

It is clear that renal dysfunction associated with hypothyroidism is a consequence of the direct effects of thyroid hormones on the cardiovascular system (increased peripheral resistance and decreased myocardial contractility and stroke volume) and metabolism (hyperlipidemia), as well as indirect effects through paracrine or endocrine mediators, such as insulin-like growth factor 1 and vascular endothelial growth factor [16, 20]. Hyponatremia is the most common disorder in patients with hypothyroidism and is found in 45% of cases of hypothyroidism with a concomitant increase in creatine levels and in 25% with normal creatinine levels. Those changes are apparently associated with a decrease in glomerular filtration rate, which leads to a decrease in water delivery to the distal segments of the tubular canals. Another possible mechanism of hyponatremia caused by hypothyroidism is a disorder similar to the syndrome of inappropriate vasopressin secretion [14]. It has been found that normalization of thyroid hormone levels (levothyroxine replacement therapy) in patients with hypothyroidism and chronic kidney disease can significantly improve the rate of glomerular filtration of the kidneys in children with hypothyroidism, but normalization of this process is slow and sometimes partial [5].

The combined effect of hypothyroidism and HHCy caused the most significant destructive-degenerative changes in the filtration and reabsorption apparatus of the organ on the background of significant vascular disorders. Mixed thrombi with hemolysis of erythrocytes were found in the lumens of individual arteries and veins. Hemorrhages in the renal corpuscles were detected, an increase in number of glomeruli and a decrease in the urinary space of the Shumlyansky-Bowman's capsule were detected. The mesangium is characterized by edema and infiltration by neutrophils, monocytes and lymphocytes. It is obvious that HHCy causes a toxic effect on the epithelium of the tubular system, manifested by cell hypertrophy, loss of the brush border, edema and vacuolization of the oxyphilic cytoplasm, its dystrophy, compaction of basophilic nuclei. Lympho-histiocytic infiltration, edema and inflammation were found in the interstitium, local hemorrhages occurred. It was found that the basement membrane of the tubules was significantly thickened and homogeneous.

**Conclusion.** Microscopic studies of the kidneys showed that under the conditions of simulated HHCy, hyper- and hypothyroidism, and especially with their combined effect, there are significant disorders of the vascular bed with remodeling of the vessel wall, formation of sludges and thrombi, mostly in glomerular capillaries and capillaries of peritubular blood network. Increased permeability of vascular walls is accompanied by edema and lymphohistiocytic infiltration of the cortex and medulla of the organ. On the background of hemodynamic disorders, there are significant destructive and dystrophic changes in the epitheliocytes of the renal corpuscles of the Shumlyansky-Bowman's capsule, the proximal and distal tubules of the nephron, the filtration and reabsorption apparatus of the organ. The most pronounced changes in the structure of kidney tissue occur in HHCy on the background of hypothyroidism.

## REFERENCES

1. Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? // *Cardiorenal Med.* 2017 Oct;7(4):255-266. doi: 10.1159/000471813.
2. Cotoi L, Borcan F, Sporea I, Amzar D, Schiller O, Schiller A, Dehelean CA, Pop GN, Borlea A, Stoian D. Thyroid Pathology in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. // *Diagnostics (Basel).* 2020 Apr 23;10(4):245. doi: 10.3390/diagnostics10040245.
3. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr;62(4):423-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x.
4. Dizaye K, Mustafa ZA. The effect of eplerenone on the renin-angiotensin-aldosterone system of rats with thyroid dysfunction. // *J Pharm Pharmacol.* 2019 Dec;71(12):1800-1808. doi: 10.1111/jphp.13168.
5. Elgadi A, Verbovszki P, Marcus C, Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in children. // *J Pediatr.* 2008 Jun;152(6):860-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.050.
6. Gatt A, Makris M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. // *Semin Hematol.* 2007 Apr;44(2):70-6. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.01.002.
7. Goralskiy, L.P., Homich, V.T., Kononskiy, O.I. Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in norm and in pathology. Zhitomir: Polissya. 2011.
8. Gunatilake SSC, Bulugahapitiya U. Coexistence of Primary Hyperaldosteronism and Graves' Disease, a Rare Combination of Endocrine Disorders: Is It beyond a Coincidence-A Case Report and Review of the Literature. // *Case Rep Endocrinol.* 2017;2017:4050458. doi: 10.1155/2017/4050458.
9. Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Jan;12(1):61-90. doi: 10.1080/17512433.2019.1555468.
10. Huang CW, Li BH, Reynolds K, Jacobsen SJ, Rhee CM, Sim JJ. Association between hypothyroidism and chronic kidney disease observed among an adult population 55 years and older. // *Medicine (Baltimore).* 2020 Apr;99(17):e19569. doi: 10.1097/MD.00000000000019569.
11. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. // *Arch Pharm Res.* 2018 Apr;41(4):372-383. doi: 10.1007/s12272-018-1016-4.
12. Kim, S.R., Lee, Yh., Lee, SG. et al. The renal tubular damage marker urinary N-acetyl-β-d-glucosaminidase may be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes. // *Cardiovasc Diabetol* 16, 16 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0497-7>.
13. Lin YH, Lin KH, Yeh CT. Thyroid Hormone in Hepatocellular Carcinoma: Cancer Risk, Growth Regulation, and Anticancer Drug Resistance. // *Front Med (Lausanne).* 2020 May 22;7:174. doi: 10.3389/fmed.2020.00174.
14. Lomenick JP, El-Sayyid M, Smith WJ. Effect of levo-thyroxine treatment on weight and body mass index in children with acquired hypothyroidism. // *J Pediatr.* 2008 Jan;152(1):96-100. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.06.006.
15. Long Y, Nie J. Homocysteine in Renal Injury. // *Kidney Dis (Basel).* 2016;2(2):80-87. doi:10.1159/000444900.
16. Mazza A, Beltramello G, Armigliato M, Montemurro D, Zorzan S, Zuin M, Rampin L, Marzola MC, Grassetto G, Al-Nahhas A, Rubello D. Arterial hypertension and thyroid disorders: what is important to know in clinical practice? // *Ann Endocrinol (Paris).* 2011 Sep;72(4):296-303. doi: 10.1016/j.ando.2011.05.004.
17. Menon V, Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Pereira AA, Beck GJ, Kusek JW, Selhub J, Collins AJ, Levey AS, Shlipak MG. Relationship between homocysteine and mortality in chronic

- kidney disease. // *Circulation*. 2006 Mar 28;113(12):1572-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570127.
18. Pan Q, Gao S, Gao X, Yang N, Yao Z, Hu Y, Miao L, Chen Z, Wang G. Relation of kidney function and homocysteine in patients with hypothyroidism. // *Endocr Connect*. 2021 May 13;10(5):502-510. doi: 10.1530/EC-21-0069.
19. Pushpakumar, S., Kundu, S. & Sen, U. Hydrogen Sulfide Protects Hyperhomocysteinemia-Induced Renal Damage by Modulation of Caveolin and eNOS Interaction. // *Sci Rep* 9, 2223 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38467-6>
20. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. // *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1-4):94-100. doi: 10.1159/000363721. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25343829.
21. Stam F, van Guldener C, Ter Wee PM, Jakobs C, de Meer K, Stehouwer CD. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. // *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):259-64. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00076.x.
22. Stangl GI, Weisse K, Dinger C, Hirche F, Brandsch C, Eder K. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats. // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007 Jan;232(1): 81-87.
23. Zhang Y, Wang Q, Li Q, Lu P. Association between Hyperhomocysteinemia and Thyroid Hormones in Euthyroid Diabetic Subjects. // *Biomed Res Int*. 2015;2015:196379. doi: 10.1155/2015/196379.
24. Zhou YF, Guan YF. [Hyperhomocysteinemia and kidney diseases]. // *Sheng Li Xue Bao*. 2018 Dec 25;70(6):607-611. Chinese.

## SUMMARY

### MICROSCOPIC CHANGES OF THE KIDNEY IN EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE BACKGROUND OF HYPER- AND HYPOTHYROIDISM

<sup>1</sup>Nechiporuk V., <sup>2</sup>Nebesna Z., <sup>1</sup>Didyk N., <sup>1</sup>Mazur O., <sup>2</sup>Korda M.

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; <sup>2</sup>I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Hyper- and hypothyroidism are two typical clinical conditions that can cause a variety of metabolic changes, including impaired sulfur-containing amino acids metabolism, increased risk of cardiovascular disease, renal dysfunction, and renal failure. Hypothyroidism has been shown to be associated with increased serum creatinine, decreased glomerular filtration rate, and an increased risk of chronic kidney disease. At the same time, the pathophysiological mechanisms of renal dysfunction induced by excessive iodothyronine secretion are poorly understood.

The aim of the study was to establish the reorganization of the kidney structural components under the conditions of experimental hyperhomocysteinemia (HHCy), hyper- and hypothyroidism and their combined effects. Thiolactone HHCy was simulated by administering to animals exogenous homocysteine (HC) in the form of thiolactone at a dose of 100 mg/kg body weight once a day for 28 days. Hyperthyroidism was simulated by daily administration of L-thyroxine at a dose of 200 µg/kg on 21st day, hypothyroidism - daily administration of mercaptozyl at a dose of 10 mg/kg on 21st day. Separate groups of animals were

administered L-thyroxine and mercaptozyl in parallel with HC.

A significant degree of dystrophic changes in the structural components of the kidneys under conditions of simulated hyperthyroidism and HHCy was established. Signs of vascular insufficiency in the kidneys were detected. Deformation of renal corpuscles, single focal thickenings and destruction of the outer layer of the renal corpuscle capsule were observed, there was a narrowing of the urinary space in the capsule.

Microscopic study of the kidneys of animals under the combined effects of hypothyroidism and HHCy revealed the most significant destructive-degenerative changes in the filtration and reabsorption apparatus of the organ on the background of significant vascular disorders. An increase in number of glomeruli and a decrease of the urinary space of the Shumlyansky-Bowman's capsule were observed in the renal corpuscles. Podocytes underwent significant destructive changes. Damage to the epithelium in the system of tubules was manifested by cell hypertrophy.

Under the conditions of simulated HHCy, hyper- and hypothyroidism, and especially with their combined effect, there are significant disorders of the vascular bed with remodeling of the vascular wall. On the background of hemodynamic disorders, there are significant destructive and dystrophic changes in the epitheliocytes of the renal corpuscles of the Shumlyansky-Bowman's capsule, the proximal and distal tubules of the nephron, the filtration and reabsorption apparatus of the nephrons of the organ.

**Keywords:** hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperhomocysteinemia, microscopic changes, kidneys.

## РЕЗЮМЕ

### МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ФОНЕ ГИПЕР- И ГИПОТИРЕОЗА

<sup>1</sup>Нечипорук В.М., <sup>2</sup>Небесная З.М., <sup>1</sup>Дидык Н.В., <sup>1</sup>Мазур О.И., <sup>2</sup>Корда М.М.

<sup>1</sup>Винницький національний медичинський університет ім. Н.І. Пирогова; <sup>2</sup>Тернопільський національний медичинський університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Целью исследования явилось определение реорганизации структурных компонентов почек при экспериментальной гипергомоцистеинемии, гипер- и гипотиреозе и их сочетанном воздействии.

Тиолактоновую гипергомоцистеинемию (ГГЦ) моделировали введением животным экзогенного гомоцистеина (ГЦ) в виде тиолактона в дозе 100 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 28 дней. Гипертиреоз моделировали путем ежедневного введения L-тироксина в дозе 200 мкг/кг в течение 21 дня, гипотиреоз - ежедневного введения мерказолила в дозе 10 мг/кг в течение 21 дня. Отдельным группам животных вводили L-тироксин и мерказолил параллельно с ГЦ.

Установлена значительная степень дистрофических изменений в структурных компонентах почек при смоделированном гипертиреозе и ГГЦ. Выявлены признаки сосудистой недостаточности в почках. Наблюдалась деформация почечных телец, единичные очаговые утолщения и деструкция наружного листа капсулы почечного тельца, сужение мочевого пространства в капсуле.

Микроскопическое изучение почки животных в условиях сочетанного влияния гипотиреоза и ГГЦ установило наиболее значительные деструктивно-дегенеративные изменения

филтрационного и реабсорбционного аппаратов органа на фоне значительных сосудистых нарушений. В почечных тельцах наблюдалось увеличение клубочков и уменьшение мочевого пространства капсулы Шумлянского-Боумана. Выразительные деструктивные изменения претерпевали подоциты. Повреждение эпителия в системе канальцев проявлялось гипертрофией клеток.

При смоделированной ГГЦ, гипер- и гипотиреозе и особенно при их сочетанном влиянии происходят значительные расстройства сосудистого русла с ремоделированием стенки сосудов. На фоне нарушения гемодинамики происходят значительные деструктивные и дистрофические изменения эпителиоцитов почечных телец капсулы Шумлянского-Боумана, проксимальных и дистальных канальцев нефрона, филтрационного и реабсорбционного аппарата органа.

#### რეზიუმე

მიკროსკოპიული ცვლილებები თირკმელში ექსპერიმენტული ჰიპერჰომოციტინემიის დროს ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზის ფონზე

<sup>1</sup>ვ.ნეჩიპორუკი, <sup>2</sup>ზ.ნებესნაია, <sup>1</sup>ნ.დიდიკი, <sup>1</sup>ო.მაზური, <sup>2</sup>მ.კორდა

<sup>1</sup>ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ტერნობილის ი.გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თირკმლის სტრუქტურული კომპონენტების რეორგანიზების განსაზღვრა ექსპერიმენტული ჰიპერჰომოციტინემიის, ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზის დროს და მათი კომბინირებული მოქმედებისას.

თიოლაქტონური ჰიპერჰომოციტინემია მოდელირდებოდა ცხოველების ორგანიზმში ეგზოგენური ჰომოციტინის შეყვანით თიოლაქტონის სახით, დოზით 100 მკ/კგ, დღეში ერთხელ, 28 დღის განმავლობაში. ჰიპოთირეოზი მოდელირდებოდა L-თიროქსინის ყოველდღიური შეყვანით, დოზით 200 მკგ/კგ, 21 დღის განმავლობაში. ცხოველების ცალკეულ ჯგუფებში შეიყვანებოდა L-თიროქსინი და მერკაზოლილი, ჰომოციტინის პარალელურად.

გამოვლენილია სისხლძარღვოვანი უკმარისობის ნიშნები თირკმელში. აღინიშნებოდა თირკმლის ფილალების დეფორმაცია, ერთეული კეროვანი შესქელებები და გარეთა კაფსულის დესტრუქცია, კაფსულაში საშარდე მოცულობის შევიწროება.

ცხოველების თირკმლის მიკროსკოპიული შესწავლით ჰიპოთირეოზის და ჰიპერჰომოციტინემიის კომბინირებული მოქმედებისას დადგენილია მნიშვნელოვანი დესტრუქციულ-დეგენერაციული ცვლილებები ორგანოს ფილტარციულ და რეაბსორბციულ აპარატში, მნიშვნელოვანი სისხლძარღვოვანი დარღვევების ფონზე. გამოხატული დესტრუქციული ცვლილებები აღინიშნა პოდოციტებში. ეპითელიუმის დაზიანება მილაკების სისტემაში ვლინდებოდა უჯრედების ჰიპერტროფიით.

მოდელირებული ჰიპერჰომოციტინემიის, ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზის, განსაკუთრებით კი, მათი კომბინაციის დროს ვითარდება სისხლძარღვთა კალაპოტის მნიშვნელოვანი ცვლილებები სისხლძარღვთა კედლების რემოდელირებით. ჰემოდინამიკის დარღვევის ფონზე მნიშვნელოვანი დესტრუქციული და დისტროფიული ცვლილებები ვითარდება ბოუმენ-შუმლიანსკის კაფსულის, ნეფრონის პროქსიმალური და დისტალური მილაკების, ორგანოს ფილტარციული და რეაბსორბციული აპარატის ეპითელიოციტებში.

## POSSIBLE ROLE OF KISSPEPTIN IN TESTOSTERONE-INDEPENDENT REGULATION OF SEXUAL MOTIVATION IN MALE RATS

<sup>1</sup>Tissen I., <sup>1</sup>Magarramova L., <sup>2</sup>Badrutdinov R., <sup>2</sup>Takeeva Z., <sup>1</sup>Proshin S., <sup>1</sup>Shabanov P.

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, Department of Neuropharmacology, St. Petersburg;  
<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Originally discovered like endogenous metastases suppressors kisspeptins, are the group of neuropeptides produced from its 145-amino acid polypeptide precursor encoded by the KISS1/kiss1 gene, is a key regulator of reproductive function. Several isoforms exist with a common RF-amide C terminus, including kisspeptin (KP)-54, KP-14, KP-13 and KP-10 although there is

some debate as to what extent each isoform is naturally present [3,5]. Kisspeptin is the endogenous ligand for the kisspeptin receptor (KISS1R) [6]. All of the isoforms have the ability to activate the kisspeptin receptor due to a common C-terminal decapeptide sequence. It is known that kisspeptin, acting centrally via the kisspeptin receptor, stimulates secretion of gonadotro-

phin releasing hormone (GnRH). Loss of kisspeptin signaling causes hypogonadotropic hypogonadism in humans and other mammals. Kisspeptin interacts with other neuropeptides such as neurokinin B and dynorphin, to regulate GnRH pulse generation [11]. Kisspeptin also plays a role in sexual behaviour [1, 9]. Gonadally-intact testosterone-replaced male kiss1r knockout mice fail to display an olfactory partner preference despite normosmia, as evidenced by spending a comparable amount of investigatory time with male and female mice [1].

The aim of this work is to study the effect of kisspeptin on male rats' sexual motivation and its dependence on testosterone levels.

**Material and methods.** In this study 50 copulation naive male Wistar rats (100 days, 250g) were used, divided into 5 groups of 10 animals each. In the first group animals were intact, while the remaining groups were administrated with hormonal and non-hormonal regulators of sexual behaviour. The experiments were done in accordance with the local ethics committee's requirements.

**Substances.** In the first experimental group, the animals received GnRH analogue Buserelin acetate (Pharm sintez, Russia) 2 µg/µl intranasally 20 µl (10 µl per nostril) and saline intraperitoneally 200 µl. The second group received Kisspeptin-10 (Institute of Ultra Pure Biochemical Preparations, Russia) 0.15µg/µl intranasally 20 µl (10 µl per nostril) and saline intraperitoneally 200 µl. The third group received saline intranasally 20 µl (10 µl per nostril) and Kisspeptin-10 (Institute of Ultra Pure Biochemical Preparations, Russia) 0.15µg/µl intraperitoneally 200 µl. The fourth group received saline intranasally 20 µl (10 µl per nostril) and Yoquimbine HCl (Zdorovie pharmaceuticals, Ukraine) 1mg/ml intraperitoneally 200 µl. Control animals received saline intranasally 20 µl (10 µl per nostril) and intraperitoneally 200 µl.

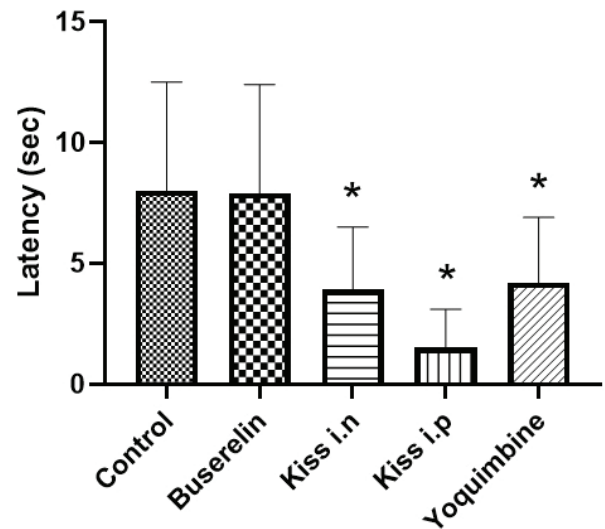
**Behavioural tests.** Open-field reward-proximity chamber made of plexiglas was used for assessment of the appetitive behaviors for sexual reward. Open-field arena (85 × 35 × 50 cm high) had a chamber over the transparent perforated wall made of Plexiglas (15 × 35 × 50 cm high) which was mounted at one end. The front perforated wall allowed the subjects to approach and investigate (i.e., sniff) the animals (estrous female rat) in the chamber but prevented tactile contact or copulation. On the day before the appetitive behavior testing, all the subjects were habituated for 30 min in the open-field arena.

Male's behaviour was registrated on video in the dark room with red light for 10 minutes. The open-field and stimulus-cage were wiped clean with 3% hydrogen peroxide between subjects to eliminate olfactory cues. As the measures of sexual incentive motivation, for each animal, the time spent on sniffing the stimulus-cage (sniffing time, i.e., nose-point within the perforated wall) and latent time before it.

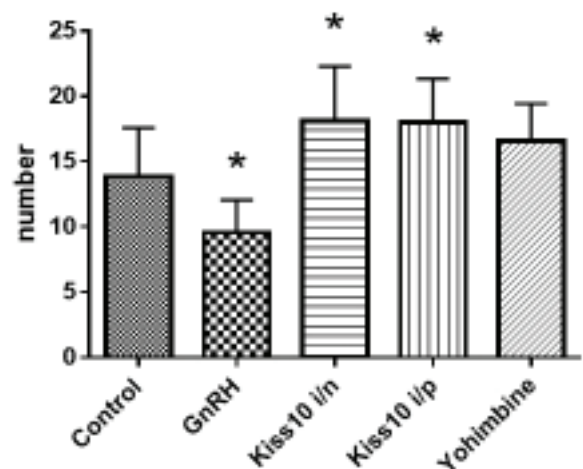
**Testosterone analyze.** Blood samples were collected at 30 min following the substance administration from tail vein. Serum where separated with centrifuge (8000 rpm). The samples were frozen and stored at -80oC until the ELISA was performed. Testosterone concentrations in serum were measured by solid-phase ELISA using the Testosterone test system - EIA Kit (Alkor-Bio, Russia), in full compliance with the manufacturer's instructions.

GraphPad Prism v.5 and SPSS SigmaStat 3.0 software were used for statistical processing of the obtained quantitative data. Kolmogorov-Smirnov normality criterion was used to evaluate the correspondence of random value distributions to Gaussian ones. To compare control and experimental groups, the Wilcoxon nonparametric criterion for paired comparisons and the method of single-factor dispersion analysis with subsequent multiple intergroup comparisons by the Newman-Kales criterion were used. The data are presented as "mean ± SD".

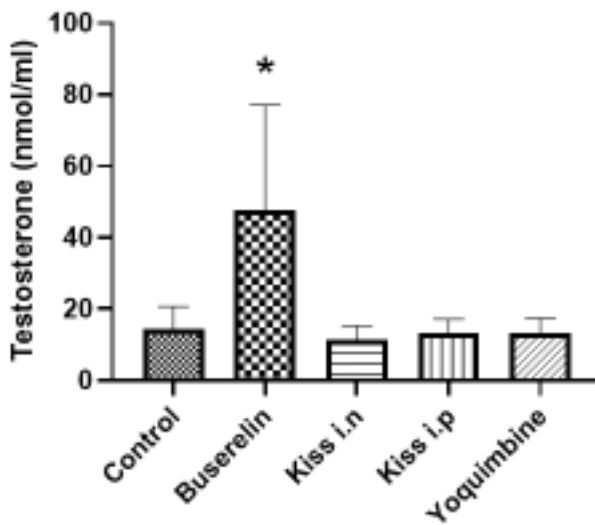
**Results and discussion.** The purpose of the first part of experiment was to measure behavioural aspects of sexual motivation like number of trying to reach the female and latent time before it. Intranasal administration of buserelin acetate didn't act on latent time before trying to reach the female (7,9±4,5 sec. vs 8,0±4,5 sec. in control) and reduced the number of trying (9,8±1,3 vs 13,2±3,0 in control). Intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 reduced latent time before trying to reach the female (3,9±2,7 and 1.5±1,6 sec.) but only intranasal administration induced the number of trying (19,5±3,0 vs 14,3±2,0). Yoquimbine HCl reduced latent time (4,2±2,7sec.) and didn't act to the number of trying (11,4±2,6) (Graph 1,2). The second part of experiment included the quantitative determination of testosterone in blood serum. Buserelin acetate increase testosterone level about three times (47,5±29,5 nmol/ml vs 14,5±6,2 nmol/ml in control). No significant differences were found between testosterone level in rats after kisspeptin-10 intranasal or intraperitoneal administration and control animals (11,2±4,0 nmol/ml vs 13,1±4,0 vs 14,5±6,2 nmol/ml). Yoquimbine HCl also didn't act the testosterone level (13,2±4,0 nmol/ml) (Graph 3).



Graph 1. The effects of buserelin, kisspeptin, and yoquimbine on the latency before trying to reach the female



Graph 2. The effects of buserelin, kisspeptin, and yoquimbine on the number of tries to reach the female



Graph 3. The effects of buserelin, kisspeptin, and yoquimbine on the testosterone concentration in blood serum

A strong relationship between kisspeptin, GnRH and sexual steroids has been reported in the literature. Since the initial observations describing an essential role for kisspeptin signaling in puberty, it has emerged that kisspeptin neurons are also relays of steroid feedback regulation to GnRH neurons. However, until recently, the role of kisspeptin signalling outside of the hypothalamus was largely unknown. The posterodorsal medial area of the amygdala (MePD), where the kisspeptin-responsive neurons were found, is particularly associated with pheromone-related reactions, which suggests that kisspeptin may affect sexual behaviours [1]. Immunohistochemistry data regarding amygdala kisspeptin neurons, identifying that they receive vasopressinergic and dopaminergic inputs [8]. This is of functional relevance, as it suggests interplay with key behavioural neuropeptides, implicated in social behaviour and motivational [7].

Our results further support the idea of steroid independent mechanism of kisspeptin effects. Low doses of buserelin acetate can induce transitory increase of testosterone and may be helpful to stimulate libido in some mammals [4, 9]. This study has been unable to demonstrate that effect in rats after single administration of buserelin acetate.

**Conclusion.** Intranasal administration of buserelin acetate increased concentration of testosterone but did not affect sexual motivation in rats. Intranasal or intraperitoneal administration of kisspeptin-10 didn't act testosterone but increased sexual motivation. This study shows that some behavioral effects of kisspeptin can possibly be realized independently of testosterone concentration changes.

## REFERENCES

1. Adekunbi D.A., Li X.F., Lass G., Shetty K., Adegoke O.A., Yeo S.H., Colledge W.H., Lightman S.L., O'Byrne K.T. Kisspeptin neurones in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. // *J Neuroendocrinol.* 2018 Mar;30(3):e12572.
2. Bai Y, Li Y, Lv Y, Liu Z, Zheng X. Complex motivated behaviors for natural rewards following a binge-like regimen of morphine administration: mixed phenotypes of anhedonia and craving after short-term withdrawal. // *Front Behav Neurosci.* 2014; 8:23

3. Clements MK, McDonald TP, Wang R, Xie G, O'Dowd BF, George SR, Austin CP & Liu Q FMRamide-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54. // *Biochemical and Biophysical Research Comm.* 2001; 284: 1189–1193.
4. El-Khawaga A.R.M., Kandiel M.M.M., Sosa G.A., Abou El-Roos M.E.A., Abdel-Ghaffar A.E., El Azab A.S.I. Benha Effect of GnRH analogue on libido and semen characteristics of pubertal buffalo bulls. // *Veterinary Medical Journal (2011)- Special Issue*[I]:28-34.
5. Kotani M, Dethoux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brézillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F et al. The Metastasis Suppressor Gene KiSS-1 Encodes Kisspeptins, the Natural Ligands of the Orphan G Protein-coupled Receptor GPR54. // *Journal of Biological Chemistry.* 2001; 276: 34631–34636.
6. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, Coulombe N, Tan CP, Tang-Nguyen AT, George SR et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. // *FEBS Letters.* 1999; 446 :103–107.
7. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P & Heinrichs M Oxytocin and vasopressin in the human brain: Social neuropeptides for translational medicine. // *Nature Reviews Neuroscience.* 2011; 12: 524–538.
8. Pineda R, Plaisier F, Millar RP & Ludwig M Amygdala Kisspeptin Neurons: Putative Mediators of Olfactory Control of the Gonadotropic Axis. // *Neuroendocrinology.* 2017; 104: 223–238.
9. Sieme H, Troedsson MH, Weinrich S, Klug E. Influence of exogenous GnRH on sexual behavior and frozen/thawed semen viability in stallions during the non-breeding season. // *Theriogenology.* 2004 Jan 1;61(1):159-71.
10. Stephens S.B.Z., Kauffman A.S. Regulation and Possible Functions of Kisspeptin in the Medial Amygdala. // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8: 191.
11. Wolfe A., Hussain M.A. The Emerging Role(s) for Kisspeptin in Metabolism in Mammals. // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 184.

## SUMMARY

### POSSIBLE ROLE OF KISSPEPTIN IN TESTOSTERONE-INDEPENDENT REGULATION OF SEXUAL MOTIVATION IN MALE RATS

<sup>1</sup>Tissen I., <sup>1</sup>Magarramova L., <sup>2</sup>Badrutdinov R., <sup>2</sup>Takeeva Z., <sup>1</sup>Proshin S., <sup>1</sup>Shabanov P.

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, Department of Neuropharmacology, St. Petersburg; <sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Kisspeptin is the peptide product of the KiSS-1 gene and endogenous agonist for the Kiss1 receptor. It is known that kisspeptin, acting centrally, stimulates secretion of gonadoliberin (GnRH). Kisspeptin interacts with other neuropeptides such as neurokinin B and dynorphin, to regulate GnRH pulse generation and also plays a role in sexual behaviour. In this study 50 copulation naive male Wistar rats divided into 5 groups received saline, buserelin acetate (GnRH analogue) (20 µg), kisspeptin-10 (3 ng) intranasally, kisspeptin-10 (30 ng) intraperitoneally and Yoquimbine 200 µg. Behavioural effects were registered in the open-field reward-proximity chamber with the female in estrous phase of cycle over the transparent perforated wall for 10 min-



utes in red light. Blood samples were collected 30 min after the substance administration from tail vein. Testosterone concentrations were measured using ELISA. All animal groups were compared one to another by the ANOVA test and correspondent “post hoc” paired tests of Newman–Kruskall–Wallis test and Dunn’s test. Intranasal administration of buserelin acetate increased concentration of testosterone but not affect sexual motivation in rats. Intraperitoneal administration of Kisspeptin-10 affect both of testosterone concentration and sexual motivation. Intranasal administration of kisspeptin-10 didn’t act testosterone but increased sexual motivation. This study shows that some behavioral effects of kisspeptin can possibly be realized independently of testosterone concentration changes.

**Keywords:** kisspeptin, sexual motivation, buserelin acetate, testosterone concentration changes.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ КИСПЕПТИНА В НЕЗАВИСИМОЙ ОТ ТЕСТОСТЕРОНА РЕГУЛЯЦИИ СЕКСУАЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ У САМЦОВ КРЫС

<sup>1</sup>Тиссен И.Ю., <sup>1</sup>Магаррамова Л.А., <sup>2</sup>Бадрутдинов Р.М., <sup>2</sup>Такеева З.Х., <sup>1</sup>Прошин С.Н., <sup>1</sup>Шабанов П.Д.

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, отделение нейрофармакологии, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

Киспептин - пептидный продукт гена KiSS-1 и эндогенный агонист рецептора Kiss1. Известно, что киспептин, действуя центрально, стимулирует секрецию гонадолиберина (GnRH), взаимодействует с другими нейропептидами, такими как нейрокинин В и динорфин, для регуляции пульсовой генерации GnRH, а также играет определенную роль в регуляции полового поведения.

Исследованы 50 самцов крыс линии Wistar, не подвергшихся копуляции, разделенных на 5 групп и получавших физраствор, бусерелин ацетат (аналог GnRH) 20 мг, киспептин-10 (3 нг) интраназально, киспептин-10 (30 нг) внутривнутрибрюшинно и йохимбин (200 мг) внутривнутрибрюшинно.

Поведенческие эффекты регистрировали в бесконтактной камере открытого поля с прозрачной перфорированной стенкой при красном свете с самкой в эстральной фазе цикла в течение 10 минут.

Образцы крови забраны спустя 30 минут после введения препаратов из хвостовой вены. Концентрации тестостерона определялись с помощью иммуноферментного анализа. Группы сравнивались друг с другом при помощи теста ANOVA и парных тестов Ньюмана-Крускалла Уоллиса и Данна. Интраназальное введение бусерелина ацетата повышает концентрацию тестостерона, однако не влияет на половую мотивацию крыс. Внутривнутрибрюшинное введение киспептина-10 влияет как на концентрацию тестостерона, так и на половую мотивацию. Интраназальное введение

киспептина-10 не влияет на концентрацию тестостерона, однако усиливает половую мотивацию.

Проведенное исследование показало наличие стероидно-независимого механизма реализации эффектов киспептина.

## რეზიუმე

კისპეპტინის შესაძლო როლი სქესობრივი მოტივაციის ტესტოსტერონისაგან დამოუკიდებელ რეგულაციის მამრ ვირთაგვებში

<sup>1</sup>ი.ტისენი, <sup>1</sup>ლ.მაგარამოვა, <sup>2</sup>რ.ბადრუტდინოვი, <sup>2</sup>ზ.ტაკეევა, <sup>1</sup>ს.პროშინი, <sup>1</sup>პ.შაბანოვი

<sup>1</sup>ექსპერიმენტული მედიცინის ინსტიტუტი, ნეირო-ფარმაკოლოგიის განყოფილება, სანკტ-პეტერბურგი; <sup>2</sup>სანკტ-პეტერბურგის სახელმწიფო პედიატრიული სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

კისპეპტინი წარმოადგენს გენი KiSS-1-ის პეპტიდურ პროდუქტს და რეცეპტორ KiSS-1-ის ენდოგენურ აგონისტს. ცნობილია, რომ კისპეპტინი, მოქმედებს რა ცენტრალურად, ასტიმულირებს გონადოლიბერინის (GnRH) სეკრეციას, GnRH-ის პულსური გენერაციის რეგულაციისათვის ურთიერთქმედებს სხვა ნეიროპეპტიდებთან (ნეიროკინინი B, დინორფინი), ასევე, განსაზღვრულ როლს ასრულებს სქესობრივი ქცევის რეგულაციაში.

გამოკვლეულია Wistar-ის ხაზის 50 მამრი ვირთაგვა, კოპულაციის გარეშე, დაყოფილი 5 ჯგუფად, რომელნიც იღებდნენ ფიზიოლოგიურ ხსნარს, ბუსერელინის აცეტატს – 20 მგ (GnRH-ის ანალოგი), ინტრანაზალურად კისპეპტინ-10-ს (3 ნგ), ინტრაპერიტონეულად კისპეპტინი 10-ს (30 ნგ) და იოჰიმბინს (200 მგ). ქცევითი ეფექტები 10 წუთის განმავლობაში წითელი სინათლის პირობებში რეგისტრირდებოდა კამერაში, სადაც იმყოფებოდა მდგომარეობა ვირთაგვა ესტრუსის ფაზაში და რომელიც გამოყოფილი იყო გამჭვირვალე პერფორირებული ტიხრით.

კულის ვენიდან სისხლის ნიმუშების აღება ხორციელდებოდა პრეპარატების შეყვანიდან 30 წუთის შემდეგ. ტესტოსტერონის კონცენტრაცია განისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით. ჯგუფები ერთმანეთს შედარდა ANOVA-ს ტესტის და ნიუმან-კრუსკალ უოლისის და დანის წყვილი ტესტების საშუალებით. ბუსერელინის აცეტატის ინტრანაზალური შეყვანა ზრდის ტესტოსტერონის კონცენტრაციას, თუმცა, არ მოქმედებს ვირთაგვების სქესობრივ მოტივაციაზე. კისპეპტინი-10-ის ინტრაპერიტონეული შეყვანა მოქმედებს როგორც ტესტოსტერონის კონცენტრაციაზე, ასევე, სქესობრივ მოტივაციაზე. კისპეპტინი-10-ის ინტრანაზალური შეყვანა არ მოქმედებს ტესტოსტერონის კონცენტრაციაზე, მაგრამ აძლიერებს სქესობრივ მოტივაციას.

ჩატარებული კვლევა ნაჩვენებია კისპეპტინის ეფექტების რეალიზების სტეროიდ-დამოუკიდებელი მექანიზმის არსებობა.

## FEATURES OF MORPHOLOGICAL RECONSTRUCTION OF PARADENTIUM ON THE BACKGROUND OF SIX-WEEK OPIOID ACTION WITH FURTHER WITHDRAWAL AND COMPLEX TREATMENT DURING FOUR WEEKS IN THE EXPERIMENT

<sup>1</sup>Fik V., <sup>1</sup>Mykhalevych M., <sup>2</sup>Matkivska R., <sup>1</sup>Paltov Ye.

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine;

<sup>2</sup>O. Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Opioid analgesics due to their strong analgesic effect are widely used in modern medical practice [7]. It is important, that the duration of opioid analgesic use should be as short as possible to avoid mental and physical addiction, as well as the development of drug tolerance and the risk of overdose. [5,7]. According to the professional medical literature, long-term use of opioids leads to evidential changes in the organism [12], where the pathology of the oral cavity, paradental tissues occupy a leading place in individuals, who abuse with narcotic substances [3]. Dental status in drug addicted people is overloaded by numerous pathological conditions of the tissues of the tooth and mucous membranes of the oral cavity, what complicates the differential diagnosis and treatment [3,4,15]. In addition, despite the improvement in dental health indexes in many countries, the prevalence of paradentitis remains extremely high, there is no standard treatment regimen today [2,14].

Taking into account the fact that the problem of drug addiction is constantly growing, in dentistry, data on the condition of the oral cavity organs, the structural components of the paradentium under the influence of opioid agents, both in clinical and morphological aspects, are extremely necessary. [13]. In this regard, the introduction of etiopathogenetic treatment of paradental diseases of various origins, including drug addiction is an urgent problem of today [3,4,6,8-10]. Paying attention that the issues of pathomorphogenesis and adequate treatment of dystrophic and inflammatory processes that develop in the paradentium under the action of opioid agents are still relevant, there is originated a necessity to develop in experiment an optimal scheme of pathogenetic complex treatment in such conditions.

The aim of the research is to study the features of microscopic reorganization of paradental tissues under six weeks of exposure to the opioid analgesic nalbuphine, its four-week withdrawal and medicinal correction using pentoxifylline and ceftriaxone in the experiment.

**Material and methods.** Research were performed on 22 non-linear male rats, body weight 160–255 g, age 4.5–7 months. The first group were included intact rats (10). In the second group, animals (12) received intramuscular injections of nalbuphine during the first six weeks, followed by four weeks of drug withdrawal. The initial dose of the opioid analgesic nalbuphine during two weeks was 0.212 mg/kg; on 3-4<sup>th</sup> weeks the dose was increased to 0.225 mg/kg; along 5-6<sup>th</sup> weeks – 0.252 mg/kg. In order to correct the pathological changes that occur at the action of opioids in paradental tissues, on the background of the abolition of nalbuphine it was used antihypoxic drug pentoxifylline and the antibacterial drug ceftriaxone. Pentoxifylline was administered intramuscularly, daily from 7<sup>th</sup> to 10<sup>th</sup> week inclusively at a dosage of 2.86 mg. Ceftriaxone injections were performed during 11 days at the end of the experiment (9<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> weeks) at a dose equivalent to rats, which was 2.86 mg for one rat weighting 200 g. The material was taken at the end of the tenth week of the experiment. Animals were kept in standard vivarium conditions and experiments were performed in accordance with international ethical principles approved by the

General Assembly of the World Medical Association “About the Humane Treatment of Animals” (2000), and according to the decision of the Commission on Bioethics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (protocol №5 of 24.05.2021). Before taking material, the animals were removed from the experiment using diethyl ether. Amputated upper and exarticulated lower jaws were used for histological examination. A complex decalcification of the obtained fragments of the upper and lower jaws was performed before making histological sections. Preparations for histological examination were prepared according to the generally accepted method using hematoxylin, eosin and azan dyes according to the Heidenhain method.

**Results and discussion.** On histological examinations of paradental tissues of rats of the intact group it was noted that the epithelium of the gums is evenly structured, with signs of keratinization in the free part of the gingiva, the layers of cells are stratified. The integrity of the epithelial attachment was preserved in the area of the bottom of the gingival sulcus. The connective tissue of the mucous membrane of the gums and periodontium is formed by bundles of collagen fibers of different directions, vessels of the hemomicrocirculatory tract are with moderate blood supply (Fig. 1).

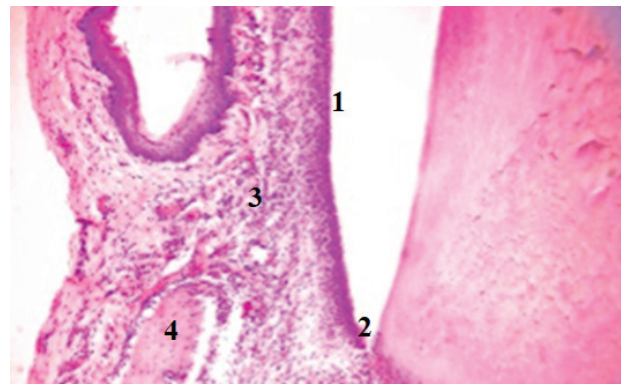
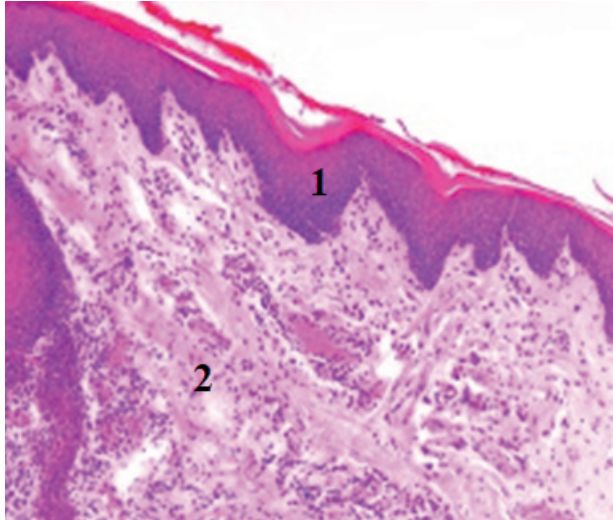


Fig. 1. Paradental tissues of intact rats. 1 - epithelium of the gingival sulcus, 2 - the bottom of the gingival sulcus 3 - connective tissue, 4 - bone tissue. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x40

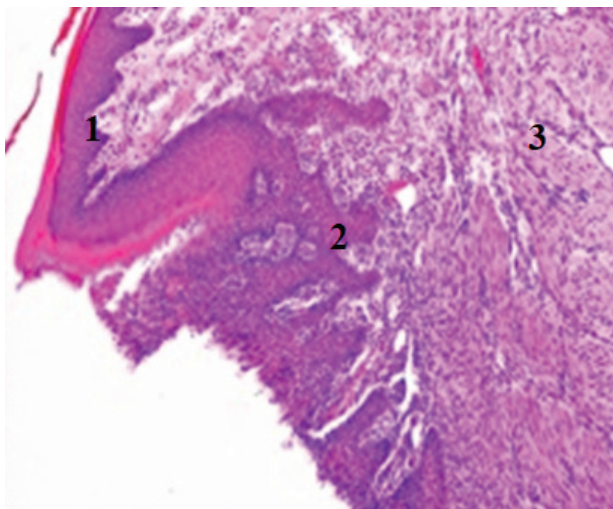
Histologic examination in rats of the second group showed that applied complex treatment with pentoxifylline and ceftriaxone under conditions of four-week withdrawal of the opioid analgesic nalbuphine, which was administered for six weeks at the beginning of the experiment, contributed to the positive dynamics of structural paradental tissue organization. However, complete recovery of the morphological rearrangement of the components of the paradentium in comparison with intact animals was not observed.

In the free and attached parts of the gums of white rats noted uneven thinning of the epithelial plate, with a slight violation of the stratification of cell layers. In some places, the phenomena of focal hyperkeratosis and desquamation were visualized (Fig. 2). This indicated the initial stages of adaptive restructuring of the epithe-

lial layer, which was a prerequisite for strengthening the potential abilities of the oral mucose membrane under conditions of complex drug correction. However, the thickening of the keratin layer at focal hyperkeratosis was accompanied by thinning of the granular one, sometimes prickle layer as well in comparison with intact animals, which was due to delayed exfoliation and was manifested by a decrease in the thickness of the epithelial plate. Intraepithelial infiltration was moderate, the contours of the basal membrane were clearly visualized throughout (Fig. 2).



A



B

Fig. 2. Rat parodontal tissues after ten weeks: six weeks of opioid use, four weeks after its withdrawal and correction with pentoxifylline and ceftriaxone.

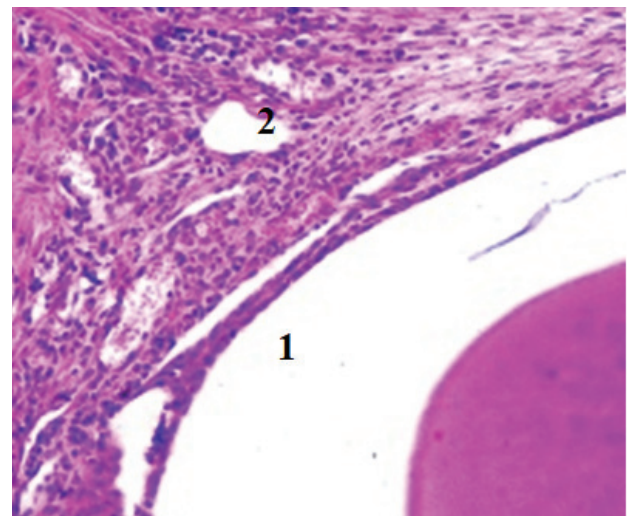
A. 1 - thinning, desquamation of the epithelium, 2 - plethora, stasis of its lamina propria. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x200

B. 1 - epithelium of the free part of the gums, 2 - reepithelialization in the area of the ulcer; 3 - moderate vascularization of its lamina propria. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x100

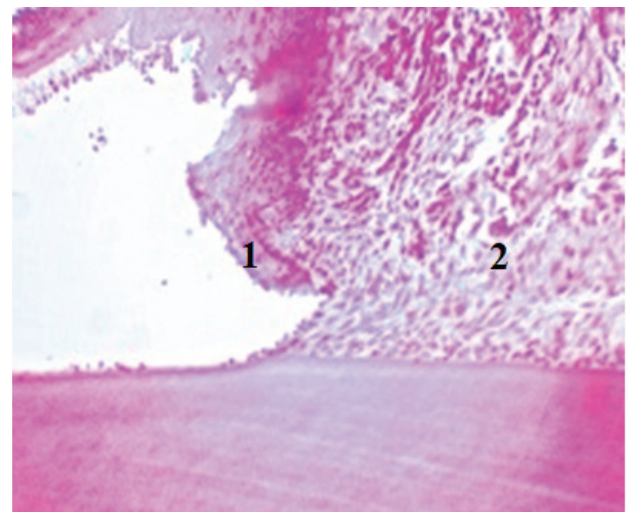
Prolonged action of the opioid analgesic during six weeks in the initial stages of the experiment led to erosion and ulceration of the epithelial layer. However, our complex drug correction with the use of the antihypoxic drug pentoxifylline caused ulcer healing, which was manifested on histological preparations by

areas of reepithelialization (Fig. 2). In the place of healing of ulcers the focal acanthosis was defined, which arose owing to the strengthened proliferation of a prickle and basal layers of an epithelial plate. However, on other areas the epithelial growths were mostly short, broad, with rounded tips. In addition, new ulcers or erosions were not detected in the epithelial plate of the free and attached parts of the gingiva.

In the upper and middle thirds of the gingival sulcus there was a slight thinning and exfoliation of the surface layer of the sulcular epithelium. In the lower third of the gingival sulcus were found signs of fragmentary damage of the epithelial attachment at the place of fixation to the enamel-cement border of the tooth, with small areas of erosion. However, signs of diffuse destruction of the connective part of epithelium of the gingiva and the formation of deep paradental pockets were not observed (Fig. 3). There were also no signs of pathological keratinization within the middle and lower thirds of the epithelium of the gingival sulcus.



A



B

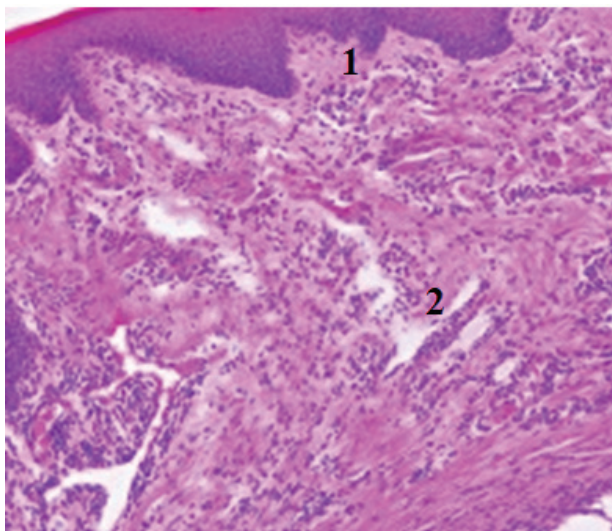
Fig. 3. Rat parodontal tissues after ten weeks: six weeks of opioid use, four weeks after its cancellation and correction with pentoxifylline and ceftriaxone.

A. 1 - exfoliation of the sulcular epithelium, 2 - moderate edema of the lamina propria. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x200

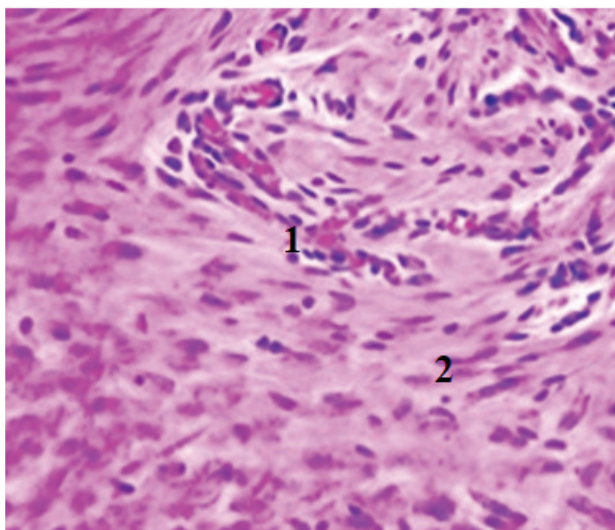
B. 1 - focal disorganization of epithelial attachment, 2 - marginal periodontium. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400

In the connective tissue of the gingival mucosa was determined a slight swelling of the intercellular substance and moderate perivascular infiltration. The structure of the bundles of collagen fibers of lamina propria was partially restored, only in some places observed their disorganization (Fig. 2, 4). In large areas, the connective tissue papillae were mostly short and smooth, with rounded tips.

In a hemomicrocirculatory channel of lamina propria of a mucous membrane of gingiva a weakly positive dynamics was observed, however, the expressed signs of hypervascularization on histologic preparations were not visually noted also. Hemomicrovessels were mostly moderately blood-filled, single small focal hemorrhages of diapedetic nature were visualized. However, in some places the phenomena of angiogenesis which were shown by formation of capillary buds in the thickness of layers of lamina propria of a mucous membrane of gingiva were noted also (Fig. 4).



A



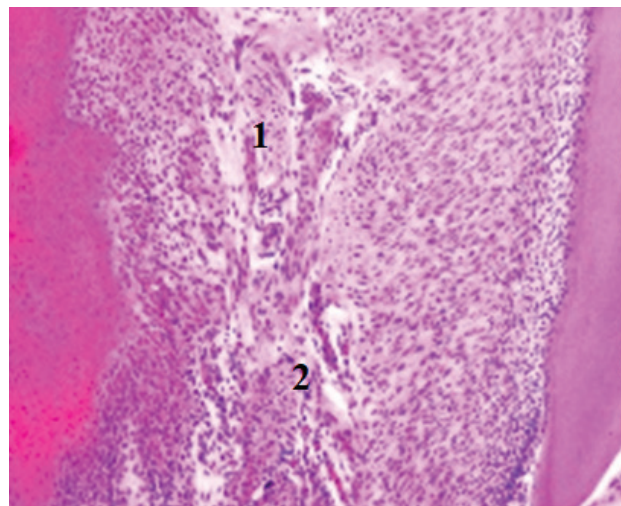
B

Fig. 4. Rat parodontal tissues after ten weeks: six weeks of opioid use, four weeks after its cancellation and correction with pentoxifylline and ceftriaxone.

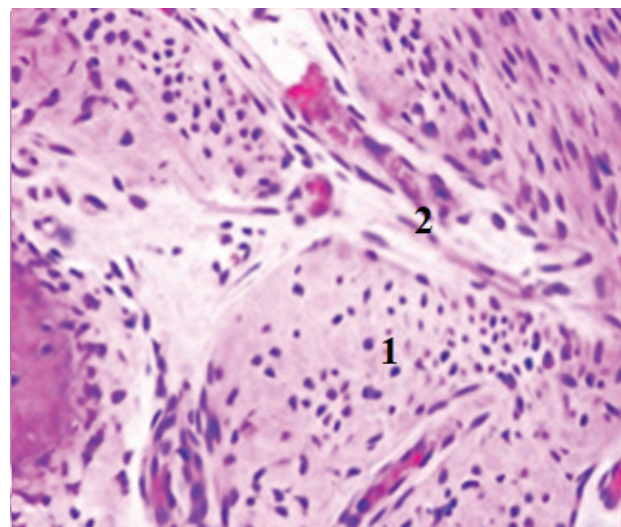
A. 1 – connective tissue papillae, 2 - edema, infiltration of the lamina propria. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x200

B. 1 – angiogenesis in lamina propria; 2 – moderate infiltration of connective tissue. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400

In the fibrous connective tissue of the marginal and apical periodontium signs of pronounced disorganization of the intercellular substance and collagen fibers were not observed. Fibers of circular ligaments were partially fragmented; the intercellular substance of the marginal periodontium was moderately swollen. However, no diffuse destruction of the circular ligament was observed (Fig. 3). Within the apical periodontium there were phenomena of mucoid edema, which were manifested by minor destructive changes in collagen fibers and intercellular substance (Fig. 5).



A



B

Fig. 5. Rat parodontal tissues after ten weeks: six weeks of opioid use, four weeks after its withdrawal and correction with pentoxifylline and ceftriaxone.

A. 1 – mucoid edema in the periodontium, 2 – small diapedetic hemorrhages in the periodontium. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x100

B. 1 – mucoid edema, 2 – blood-filled vessels in the periodontium. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400

In small areas areas detachments of collagen fibers of the periodontium from the periosteum of the alveolar process there were visualized. Dense formed and soft unformed connective tissue of the periodontium was moderately infiltrated, where it was dominated by fibroblasts and fibrocytes. In the marginal and apical parts of the

periodontium, moderately blood-filled vessels were noted, as well as small focal hemorrhages of diapedic nature.

However, the manifestations of impaired hemorheological properties and permeability of vascular walls were not systemic. The use of medicinal correction contributed to the partial normalization of microcirculation. This was manifested by a decrease in signs of stasis in the lumen of blood vessels, aggregation of erythrocytes and their adhesion, which generally contributed to the reduction of swelling processes in the periodontium (Fig. 5). At the microstructural level, dense periodontal fusion with periosteum and tooth root cementum was detected.

As a result of our research, it was found that the positive effect of the combined action of the medicines used in the experiment led to a significant improvement in the morphological organization of paradental tissues during long-term opioid action. At the same time, there is evidence that as a universal non-specific criterion that occurs in paradentitis and determines the direction of treatment, is the structural and functional state of paradental tissues, including gingival mucosa, which is associated with hemomicrocirculatory disorders that can lead to tissue hypoxia and energy deficit [1]. Thus, in patients with generalized paradentitis with the use of thiotriazoline, which has anti-ischemic and antioxidant effects, there was observed a decrease in the edema process, the appearance of epithelial cell regeneration and the restoration of microcirculation [2].

In the complex therapy of drug addicted persons, including those with opioid addiction, researchers point to the feasibility of using medicines with antioxidant and anti-inflammatory properties, which contributes to the positive dynamics in the structural rebuilding of paradental tissues [4,16]. In particular, such medicinal properties are inherent for the pentoxifylline drug [11]. On the background of drug addiction, including opioid abuse, along with the use of traditional anti-inflammatory therapy, it is advisable to use antibacterial drugs that have a direct impact on the development and progression of the inflammatory process [6 8,9]. Thus, the use of pentoxifylline and ceftriaxone on the background of four-week withdrawal of opioid, which was administered to rats during six weeks, allowed to achieve the desired therapeutic effect on the morphological rearrangement of the components of the paradentium in the experiment.

**Conclusions.** The use of pentoxifylline and ceftriaxone after the period of 4-weeks withdrawal of opioid, which was administered during 6 weeks at the beginning of the experiment, prevented the rapid progression of inflammatory-dystrophic process and caused a protective effect on paradental tissues. Reepithelialization in the area of ulcers healing was noted in the epithelial plate of the gums, and signs of focal hyperkeratosis and acanthosis were visualized, which was a prerequisite for strengthening the potential of the oral mucosa under conditions of complex medical correction.

The structure of the bundles of collagen fibers of the lamina propria of the gingival mucosa was partially restored, the phenomena of angiogenesis were noted, which indicated the activation of reparative processes in the connective tissue of the paradentium. Signs of muroid edema were observed in the periodontium, indicating superficial connective tissue damage, as well as reduction of stasis and erythrocyte aggregation in the lumen of blood vessels, which improved microcirculation and gradually restored the structural organization of paradental tissues.

## REFERENCES

1. Бабай О.М. Методика та досвід оцінки ефективності лікування пацієнтів з генералізованим пародонтизом за даними ультраструктурного аналізу епітелію ясен. // Український журнал екстремальної медицини ім.Г.О.Можаєва. 2016; 2(17): 5–10.
2. Бучковська А.Ю., Наконечна ОВ., Петришин О.А., Струс Х.І. Ультраструктурне дослідження слизової оболонки ясен при генералізованому пародонтиті. // Світ медицини та біології. 2018; 4(66): 145–148.
3. Зубачик В.М., Федун І.Р. Біохімічні показники ротової рідини у наркозалежних хворих на хронічний генералізований пародонтит. // Клінічна стоматологія. 2017; 2: 9–14.
4. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту в наркозалежних хворих на токсичний гепатит. // Вісник наукових досліджень. 2018; 2: 103–109. doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9089.
5. Barnett M.L., Olenski A.L., Jena A.B. Opioid-prescribing patterns of emergency physicians and risk of long-term use. // N Engl J Med. 2017; 376(7): 663–673. DOI: 10.1056 / NEJMsa1610524.
6. Buttar R, Aleksejuniene J, Coil J. Antibiotic and opioid analgesic prescribing patterns of dentists in Vancouver and endodontic specialists in British Columbia. // J Can Dent Assoc. 2017;83: 7.
7. Dalal S., Bruera E. Pain Management for Patients With Advanced Cancer in the Opioid Epidemic Era. // American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2019; 39: 24–35. doi: 10.1200/EDBK\_100020.
8. Dana R., Azarpazhooh A., Laghapour N., Suda K.J., Okunseri C. Role of dentists in prescribing opioid analgesics and antibiotics: an overview. // Dent Clin North Am. 2018; 62: 279–294. doi: 10.1016/j.cden.2017.11.007.
9. D' Couto H., Robbins G., Ard K., Wakeman S., Alves J., Nelson S. Outcomes of outpatient antibiotic treatment of injection drug users discharged to home with central venous access. // Open Forum Infectious Diseases. 2016; 3(1): 1334. doi:10.1093/ofid/ofy056
10. Fik V.B., Paltov Ye.V., Kryvko Yu.Ya. Ultrastructural condition of rats periodontal tissue in opioid influence during two weeks and after its four-week withdrawal on correction. // Reports of morphology. 2019; 2(25): 49–55. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(2)-06.
11. McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. // Open Heart. 2016; 3:e000365. doi: 10.1136/openhrt-2015-000365.
12. Paltov E. V., Kovalyshyn O. A., Fik V. B. et al. Pathomorphological changes in rats' retinal layers at the end of the twelfth week of experimental opioid influence. // International Academy Journal Web of Scholar. 2019; 4(34):19–22. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal\_wos/30042019/6444
13. Pang J., Tringale K.R., Moss W.J., May M.E., Furnish T. et al. Chronic Opioid Use Following Surgery for Oral Cavity Cancer. Otolaryngol. // Head Neck Surg. 2017; 143(12): 1187–1194.
14. Preshaw P. M. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. // BMC Oral Health. 2015; 15(1): 1-5. DOI: https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S5.
15. Teoh L. Opioid prescribing in dentistry – is there a problem? // Aust Prescr. 2020; 43:144–145. DOI: 10.18773/austprescr.2020.056.
16. Zhao-Fleming, H., Hand A., Zhang K. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on post-surgical complications against the backdrop of the opioid crisis. // Burns Trauma. 2018; 6(1): 25. doi: 10.1186/s41038-018-0128-x.

## SUMMARY

### FEATURES OF MORPHOLOGICAL RECONSTRUCTION OF PARADENTUM ON THE BACKGROUND OF SIX-WEEK OPIOID ACTION WITH FURTHER WITHDRAWAL AND COMPLEX TREATMENT DURING FOUR WEEKS IN THE EXPERIMENT

<sup>1</sup>Fik V., <sup>1</sup>Mykhalevych M., <sup>2</sup>Matkivska R., <sup>1</sup>Paltov Ye.

<sup>1</sup>Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; <sup>2</sup>O. Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

This study aimed to research the features of microscopic reorganization of parodontal tissues under six-week exposure to the opioid analgesic nalbuphine, and under the conditions of its four-week withdrawal and medicinal correction with pentoxifylline and ceftriaxone in the experiment. The study was performed on 22 male rats, weighing 160-255 g, aged 4.5-7 months. Animals were administered nalbuphine for 6 weeks, with a gradual increase in dose (0.212-0.252 mg/kg). After period of four-week withdrawal of nalbuphine, a medicinal correction was performed using pentoxifylline and ceftriaxone (2.86 mg). The complex treatment made after 4-week period of opioid withdrawal, which was administered to animals during 6 weeks, led to the healing of ulcers, which showed signs of reepithelialization. The structure of collagen fibers of the lamina propria of the gingival mucosa was partially restored, the signs of angiogenesis were determined. Signs of mucoid edema and reduction of hypervascularization, stasis, erythrocyte aggregation in the lumen of blood vessels were observed in the periodontium, what helped to improve microcirculation and restoration of the structural organization of the parodontium. The use of pentoxifylline and ceftriaxone after period of 4-weeks withdrawal of opioid, which was administered for 6 weeks at the beginning of the experiment, prevented the rapid progression of inflammatory-dystrophic process and caused a protective effect on parodontal tissues.

**Key words:** opioid analgesic, white rats, parodontal tissues, histological research, complex treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ШЕСТИНЕДЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОТМЕНОЙ И КОМПЛЕКСНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ НА ПРОТЯЖЕНИИ ЧЕТЫРЕХ НЕДЕЛЬ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Фик В.В., <sup>1</sup>Михалевич М.М., <sup>2</sup>Маткивская Р.М., <sup>1</sup>Пальтов Е.В.

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; <sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Целью исследования явилось определить особенности микроскопической реорганизации пародонта при шестинедельном воздействии опиоидного анальгетика налбуфин и после четырехнедельной его отмены медикаментозной коррекции пентоксифиллином и цефтриаксоном в эксперименте.

Исследование проведено на 22 нелинейных крысах-самцах, массой 160-255 г, 4,5-7 месяцев. Животным вводили налбуфин в течение 6 недель с постепенным увеличением дозы (0,21-0,252 мг/кг). На фоне четырехнедельной отмены налбуфина проводили медикаментозную коррекцию пентоксифиллином и цефтриаксоном (2,86 мг). Проведенное комплексное лечение на фоне 4-недельной отмены опиоида, который вводили животным в течение 6 недель, обусловило заживление язв, что проявилось в реэпителизации слизистой оболочки десен. Структура коллагеновых волокон собственной пластинки слизистой оболочки десен частично восстановилась, наблюдались признаки ангиогенеза. В периодонте визуализировались признаки мукоидного отека и уменьшения гиперваскуляризации, стаза, агрегации эритроцитов в просвете сосудов, что способствовало улучшению микроциркуляции и восстановлению структурной организации пародонта. Применение пентоксифиллина и цефтриаксона на фоне 4-недельной отмены опиоида, который вводили в течение 6 недель в начале эксперимента, предотвращает быстрое прогрессирование воспалительно-дистрофического процесса и оказывает протекторное действие на ткани пародонта.

## რეზიუმე

პაროდონტის მორფოლოგიური ცვლილებების თავისებურებები ოპიოიდის ექვსკვირიანი მოქმედების ფონზე შემდგომი მოხსნით და ოთხკვირიანი კომპლექსური მკურნალობისას ექვსპერიმენტში

<sup>1</sup>ვ.ფიკი, <sup>1</sup>მ.მიხალევიჩი, <sup>2</sup>რ.მატიკევსკაია, <sup>1</sup>ე.პალტოვი

<sup>1</sup>ლვოვის დგალიცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ა.ბოგომოლეცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პაროდონტის მიკროსკოპიული რეორგანიზების თავისებურებების განსაზღვრა ოპიოიდური ანალგეზიური საშუალების - ნალბუფინის ექვსკვირიანი მოქმედების ფონზე და მისი ოთხკვირიანი მოხსნის შემდეგ, ასევე, მედიკამენტური კორექციისას პენტოქსიფილინით და ცეფტრიიაქსონით ექვსპერიმენტში.

კვლევა ჩატარდა 160-255 გ მასის და 4,5-7 თვის ასაკის 22 არახაზოვან მამრ ვირთაგებზე. ცხოველების ორგანიზმში 6 კვირის განმავლობაში შეჰყავდათ ნალბუფინი, დოზის თანდათანობით გაზრდით (0,21-0,252 მგ/კგ). ნალბუფინის ოთხკვირიანი მოხსნის ფონზე ტარდებოდა მედიკამენტური კორექცია პენტოქსიფილინით და ცეფტრიიაქსონით (2,86 მგ). კომპლექსური მკურნალობის ჩატარებამ ოპიოიდის ოთხკვირიანი მოხსნის ფონზე, რომელიც ორგანიზმში შეჰყავდათ 6 კვირის განმავლობაში, განაპირობა წყლულების შეხორცება, რაც გამოიხატა ღრძილების ლორწოვანი გარსის რეპითელიზაციაში. ღრძილების ლორწოვანი გარსის კოლაგენური ბოჭკოების სტრუქტურა ნაწილობრივ აღდგა, გამოიხატა ანგიოგენეზის ნიშნები. პერიოდონტში აღიენიშნა მუკოიდური შეშუპების და ჰიპერვასკულარიზაციის, სტაზის, სისხლძარღვის სანათურში ერითროციტების აგრეგაციის ნიშნების შემცირება, რამაც ხელი შეუწყო მიკროცირკულაციის გაუმჯობესებას და პაროდონტის სტრუქტურულ აღდგენას. პენტოქსიფილინის და ცეფტრიიაქსონის

გამოყენება ოპიოიდის ობსკურიანი მოხსნის შემდეგ, რომელიც 6 კვირის განმავლობაში შეკავდათ ექსპერიმენტის დასაწყისში, განსაზღვრავს ანთებით-

დისტროფიული პროცესის სწრაფი პროგრესირების თავიდან აცილებას და ახდენს დამცველობით მოქმედებას პაროდონტის ქსოვილებზე.

## GENDER RELATED DIFFERENCES IN SEX HORMONE-MEDIATED ANXIOLYTIC EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC STIMULATION DURING IMMOBILIZATION STRESS

<sup>1</sup>Bukia N., <sup>1</sup>Butskhrikidze M., <sup>1</sup>Machavariani L., <sup>2</sup>Svanidze M., <sup>2</sup>Nozadze T.

<sup>1</sup>LEPL Center for Experimental Biomedicine. I. Beritashvili, Tbilisi; <sup>2</sup>I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Many physiological systems help the body to cope with stress or to adapt. Proper activation of these systems is crucial not only for an adequate response to a threat but also for return the body to biological equilibrium after the stressor has been eliminated. Consequently, many pathological conditions are characterized by an inadequate or inappropriate response to stress [3,4]. The effects of stress rapidly activate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, causing physiological changes through the secretion of glucocorticoids [3,6]. Changes occur in the brain and throughout the body. In response to HPA-mediated stress, activation of corticotrophin-releasing hormone (CRH) neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVH), stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) into the pituitary gland. The ACTH in turn, elevates the glucocorticoid synthesis and its release from the adrenal cortex. Corticosterone levels are significantly increased in females compared to males against the background of stressful effects. Besides the release of ACTH is regulated by sex hormones — both estradiol and testosterone [9-11,13]. Thus the activation of the HPA axis depends on both sex hormones and corticosterone. In male castrated rats, the corticosterone content increases dramatically after stress. Corticosterone content decreases in the presence of androgen supplementation. A different picture is found in female rats. After ovariectomy, the corticosterone content decreases after exposure to the stressors and increases after estradiol administration [12]. Estradiol disrupts GR-mediated negative feedback on the

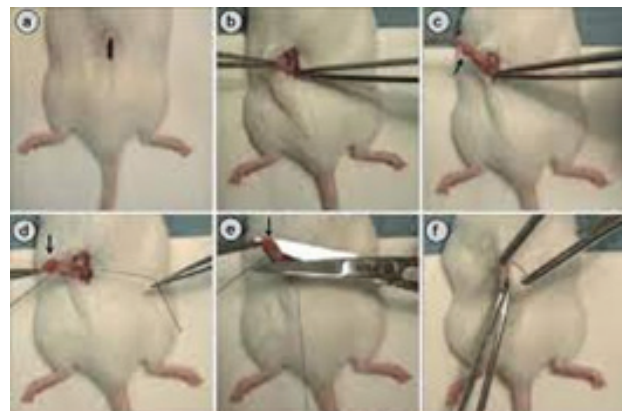
HPA axis and interferes with GR expression and binding in the pituitary and hippocampus [10,17].

EMS is noninvasive method for treatment of many neurodegenerative disorders [1,2,8]. The EMF is biologically active and penetrates into the living tissue without any impediments. It is unclear how the low-frequency EMS mediate effects on living organism. The main goal was to study EMS effects on immobilizing stress- induced behavior depending on sex hormone.

**Material and methods.** Experiments were conducting on intact and gonadectomized rats both gender (n=32, 4–6 months old, 190–220 g). The rats were group-housed (5 per cage) in standard box cages on a 12-hour light-dark cycle. Food and water were available ad libitum. Rats were randomly divided into two groups: gonadectomized females (n=8) and males (n=8) and intact control females (n=8) and males (n=8). Six rats from each group were immobilized. Effects of EMS were studied in all group of rats.

For the development of moderate stress, the immobilization stress was chosen. Immobilization procedure was carry out in plexiglass box, equipped with a moving partition, with which was restrain the animal. This model allow to adjust the duration of stress factor taking into account the specifics of the experiment. In our case, chronic stress by a 10-day immobilization of 2 hours a day were chosen. For repetitive EMS, the following parameters were used: 15000 Hz frequency, 1,5 m/Tesla, during 20 min, 10 days.

Gonadectomy - Surgery was performed under ether anesthesia, using standard procedures [14] (Pic.)



Pic. Steps of gonadectomy procedures in male (a) and female (b) rats. (Ayman Idris figures)

Parameters of psycho-emotional behaviour was studied in the Open - field test. The open-field chamber consists of an 80-cm in diameter box. The floor of the apparatus composes 25 squares (16 outer and 9 inner). A 150 W light bulb and the video camera will positioned above the apparatus, illuminating the open field and recording the rat's behavior. After that animals will be transferred to the center of open-field during 5 min for testing. Number of crossed squares, head rising, vertical standing, grooming frequency and duration, fecal boluses, urination were measured. At the end of the test, the rat will be returned to its home cage, and the open-field apparatus will thoroughly cleaned with 30% ethanol.

Data reliability was assessed using parametric and non-parametric techniques, with the use of one- and two- way layout of factorial analysis (ANOVA).

**Results and discussion.** Stressful experiences are associated with anxiety disorders in humans. The stressogenic factors has similar effects in rats. Anxiety can be measured using a classic conflict test such as the Open Field Test (OFT). The OFT allows to simultaneously measure rat's movement and exploratory activity, as well as judge the degree of anxiety [7]. For example, an increase in the number of crossed squares, vertical stands, entering the center, an extension of the time spent in the central part of an OFT, indicates an increase in motor-exploratory activity and a decrease in anxiety.

Immobilizing stress changed motivational-emotional behavior parameters in both I (intact) and II (gonadectomized) experimental groups of adult female and male rats. Significant reduction in locomotor-research activity (from 50.25 to 32) ( $P \leq 0.01$ ) and vertical stands (from 12 to 4.75) ( $P \leq 0.01$ ) was observed in female rats after immobilization. In male rats, the number of crossed squares decreased from 74.5 to 7.75 ( $P \leq 0.01$ ) and the number of vertical standings decreased from 18.4 to 1.5 ( $P \leq 0.01$ ) (Fig. 1,2). Comparison of data from male and female

rats revealed that intact male rats were characterized by increased motor activity compared to females ( $P \leq 0.01$ ).

10 days after EMS, the number of crossed squares increased in immobilized rats of both sexes, although in female rats this change was more significant-the data almost returned to baseline. In particular, in female rats the number of crossed squares increased from 32 to 43.25 ( $P \leq 0.01$ ) instead of 50.25 which was observed in intact rats. In male rats, the same data increased from 7.75 to 26.75 ( $P \leq 0.01$ ), instead of 74.5 in intact rats (Fig. 1).

After gonadectomy the number of crossed squares did not differ from the same data in intact rats in the OFT. After immobilization this rate decreased from 62 to 33.5 in females and from 76.25 to 37.5 males, respectively. In both cases the depression was statistically significant ( $P \leq 0.01$ ). On the background of the EMS the number of crossed squares decreased again compared with gonadectomized non-stressed and immobilized rats (Fig. 1,2).

10 days after completing of immobilization sessions, the number of crossed squares increased in gonadectomized rats of both sexes. In contrast, EMS after the 10 days of immobilization sessions significantly reduced the number of crossed squares. By comparing the data of crossed square in gonadectomized and intact rats was detected that under the condition of low content of sex hormones, the effects of EMS on the motor activity of rats is opposite to intact rats, which should be the result of sex hormones action.

The number of head lifts did not change after immobilization in female rats, but in male rats it dramatically reduced from 9 to 1 ( $P \leq 0.01$ ). On 11 th day after immobilization, the number of head lifts increased in male rats from 1 to 4 ( $P \leq 0.01$ ). The number of head-lifts was completely suppressed after the EMS. Gonadectomy dramatically increased the number of head lifts from 9 to 22.25 ( $P \leq 0.01$ ) in males compared to intact rats. EMS reduced number of head lifts in both groups of rats (Fig. 3,4).

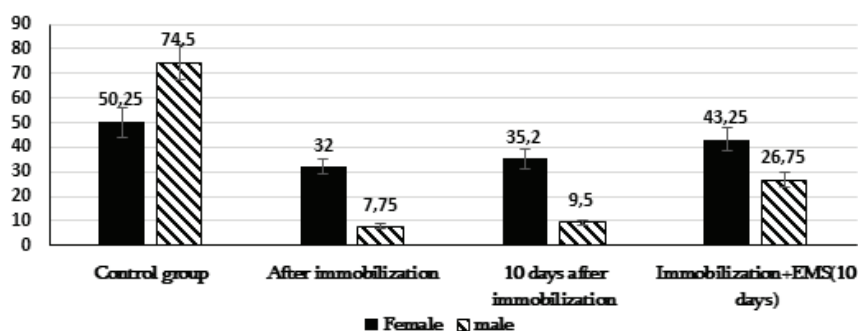


Fig. 1. Numbers of crossed square under different experimental design in both sexes

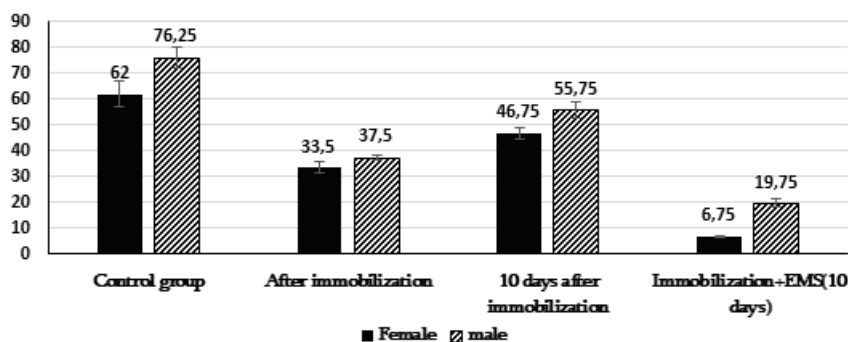


Fig. 2. Numbers of crossed square under different experimental design in both sexes of gonadectomized rats



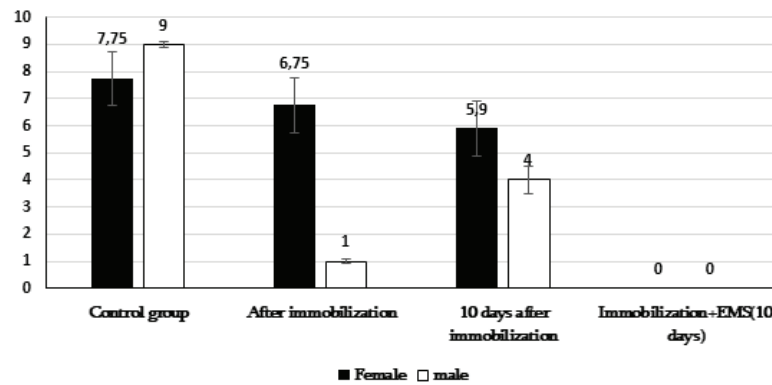


Fig. 3. Head lifts under different experimental design in intact rats both sexes

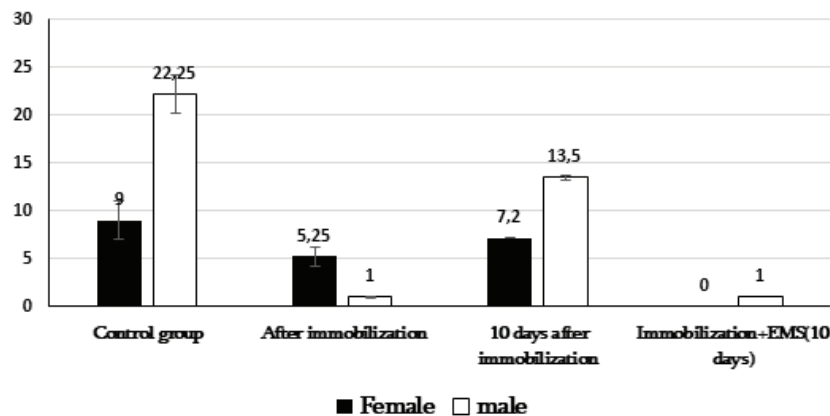


Fig. 4. Head lifts under different experimental design in gonadectomized rats both sexes

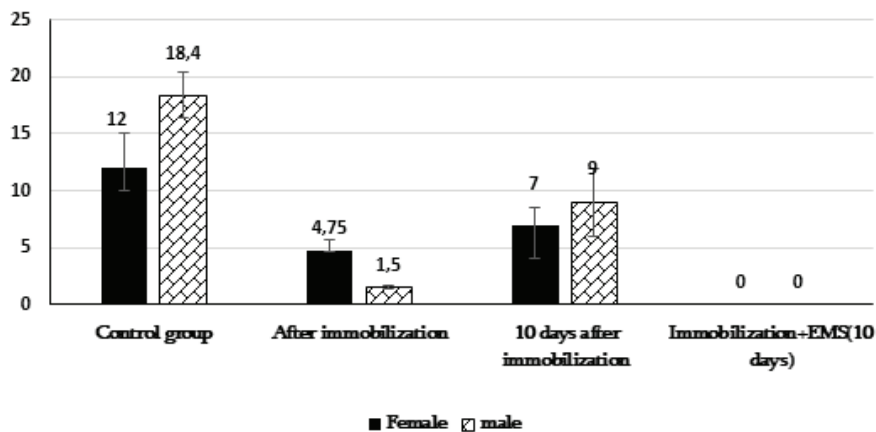


Fig. 5. Vertical stands under different experimental design in intact rats both sexes

Vertical standing is an integral part of a rat's motivational-emotional behavior in the OFT. Vertical standing can be done with or without a wall when the rat stands on its hind limbs and tries to view the environment. Intact male rats have a high number of vertical stands compared to female rats ( $P \leq 0.01$ ) (Fig. 5).

After immobilization stress, the number of vertical stands (especially without a wall) was significantly reduced in male rats compared to female rats from 12 to 4.75 (female) and from 18.4 to 1.5 (male). It should also be noted that the number of vertical standing against the wall also reduced in female rats. Repeated EMS for 10 days decreased vertical stands to zero (Fig. 6).

We think that vertical standing helps the animal to gather in-

formation and develop a defense plan, to identify the threat in new environment. Hippocampal special «anxiety cells» exiting after threat detection, and help animal to avoid dangers (in our case OFT) [12]. Therefore, decreasing in number of vertical standing might due to by reduced hippocampal activity of this cells.

After gonadectomy, the number of vertical stands decreased dramatically from 18.4 to 8.5 ( $P \leq 0.01$ ) in male rats. This data had not changed in female rats. After EMS, no vertical standing was observed in immobilized rats of both sexes. A similar tendency of changes was observed in gonadectomized rats of both sexes.

It is possible to assume that the EMS suppresses fear reactions, decreased anxiety for the threat expectations, creating a sense of security, which is also manifested by an increase in the number of crossed squares, entering the center. Moving to the center of the open field is only possible by suppressing the fear response, since the rat, as a nocturnal animal, avoids lighted areas. The number of entries to the center increased from 0 to 3 in female rats and up to 2 in male rats. This fact can be explained by the positive impact of EMS. The basis for such opinion is the data where the number of vertical stands increased after 10 days of rest in immobilized rats.

Rats grooming behavior, besides other biological functions (e.g., cleaning and thermoregulation), can be elicited by arousing experiences. At this time, self-regulating mechanisms are activated. Consequently, prolonging grooming is perceived as a process of engaging adaptive mechanisms in a stressful environment [5,15,16].

Immobilization stress decreased the number of grooming epi-

sodes as well as the total grooming duration in female rats. The grooming duration in male rats was significantly lower (10.75) than that of female rats (21.5) (Fig. 7). It is possible to assume that adaptive mechanisms are more pronounced in intact female rats compared to male rats. After immobilization Grooming duration dramatically reduced in both sex. Therefore, immobilizing stress significantly reduced the involvement of adaptive mechanisms and consequently leads to an increase anxiety in rats.

After EMS, the grooming duration increased only in female rats. 10 days after immobilization (without EMS), total grooming duration increased in female rats, but it did not reach the basal level ( $P \leq 0.01$ ). EMS did not change the grooming duration in male rats.

The duration of grooming activity in gonadectomized female rats was higher than that of males. After immobilization, the duration of grooming was reduced in rats of both sexes. In both cases ( $P \leq 0.01$ ). EMS did not affect on the duration of the grooming (Fig. 8).

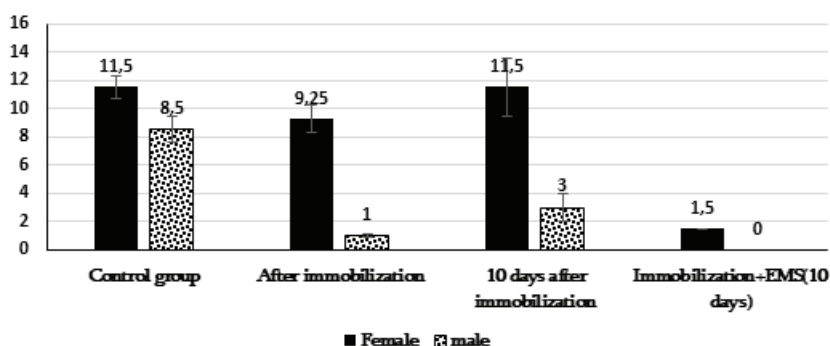


Fig. 6. Vertical stands under different experimental design in gonadectomized rats both sexes

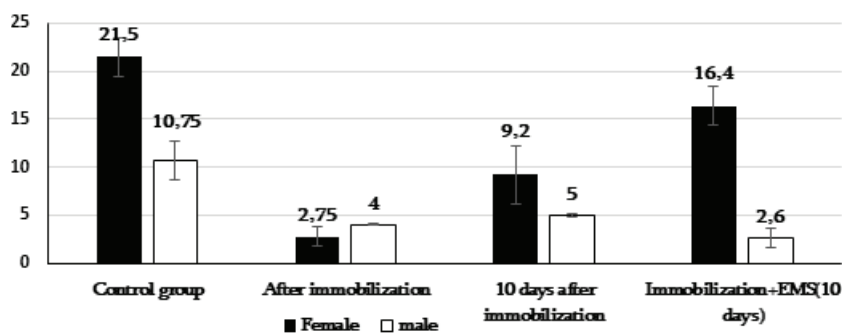


Fig. 7. Grooming duration under the different experimental design in intact rats both sexes

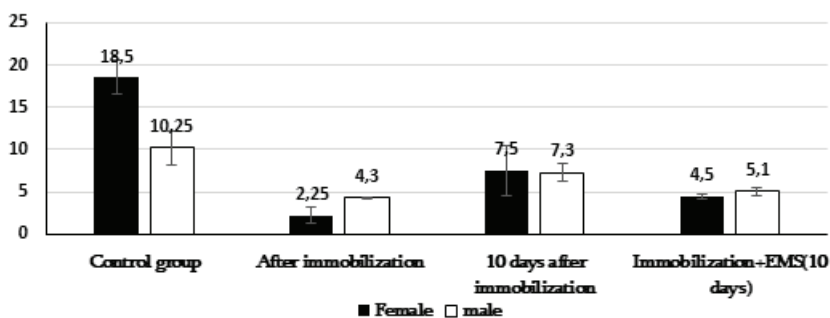


Fig. 8. Grooming duration under the different experimental design in gonadectomized rats both sexes

Rodent self-grooming motor behaviour and its sequencing are regulated by the basal ganglia, especially the striatum and its dopaminergic inputs. The hypothalamic-pituitary system also modulates self-grooming. The several hypothalamic and pituitary hormones, especially the stress-related peptides CRH and ACTH, potentially induce rodent grooming [4]. The immobilization induced reduction of grooming duration might be returned to normal level due to the impact of EMS on the HPA axis. [16]. The anti-anxiety effects of low-frequency acoustic range EMS may be involved the following mechanisms: alteration of the neurotransmitters and receptors expression in the brain, activation of the thalamic-cortical pathway, remodeling synaptic structure, inhibition of cytokines, and regulation of neuroendocrine systems [2,8].

We suggest that the reason for such a difference in the behavior of male and female rats on immobilization may be the sex hormones that trigger different behavioral activities. Besides, effects of EMS might be mediated by female sex hormones.

**Conclusion.** The adaptive mechanisms are more pronounced in intact female rats than in male rats. The effects of EMS on the motivational-emotional behavior of rats is associated with peripheral sex hormones. Without peripheral sex hormones effects of EMS on the behavioral activity of rats, is minimal. Therefore, the effects of EMS on the motivational-emotional parameters of rats induced by peripheral sex hormones.

**Acknowledgment.** Research was supported by Shota Rustaveli National Funding N FR-19-185.

## REFERENCES

1. Cassani R., Novak G. S., Falk T.H., Oliveira A.A. Virtual reality and non-invasive brain stimulation for rehabilitation applications: a systematic review. // *J Neuroeng Rehabil*, 2020 17(1):147.
2. Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinityn, D. O. and Piradov, M. A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. // *Frontiers in Human Neuroscience* 2015, 9, 303.
3. Harakawa S, Hori T, Nedachi T, Suzuki H., Gender and Age Differences in the Suppressive Effect of a 50 Hz Electric Field on the Immobilization-Induced Increase of Plasma Glucocorticoid in Mice. // *Bioelectromagnetics*. 2020, 41(2):156-163.
4. Jimenez J. C, Su K, Goldberg A.R., and all. Anxiety Cells in a Hippocampal-Hypothalamic // *Circuit. Neuron*, 2018, 97, 670-683.
5. Kalueff A.V., Stewart A. M., Song C., Kent C. Berridge, 7 Ann M. Graybiel, 8 and John C. Fentress. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. // *Nat Rev Neurosci*. 2016, 17(1): 45-59.
6. Kinlein S. A., Phillips D.J., Keller Ch. R., Karatsoreos I.N. Role of corticosterone in altered neurobehavioral responses to acute stress in a model of compromised hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. // *Psychoneuroendocrinology*. 2019, 102:248-255.
7. Kuniishi H, Ichisaka S, Yamamoto M, Ikubo N, Matsuda S, Futora E, Harada R, Ishihara K, Hata Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. // *Neurosci Res*. 2017 Oct;123:27-35.
8. Lisanby, S. H. and Belmaker, R. H. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS) *Depression and Anxiety*, 2000, 12, 178-187.
9. Miller Ch.K., Halbing A. A., Patisaul H. B., Meitzen J. In-

teractions of the estrous cycle, novelty, and light on female and male rat open field locomotor and anxiety-related behaviors. // *Physiol Behav.*, 2021, 228:113203

10. Patchev VK, Almeida OF. Gonadal steroids exert facilitating and “buffering” effects on glucocorticoid-mediated transcriptional regulation of corticotrophin releasing hormone and corticosteroid receptor genes in rat brain. *J Neurosci*.1996;16:7077-84
11. Scholl JL, Afzal A, Fox LC, Watt MJ, Forster GL. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. // *Physiol Behav*. 2019, 1;211:112670.
12. Seale JV, Wood SA, Atkinson HC, Harbuz MS, Lightman SL. Gonadal steroid replacement reverses gonadectomy-induced changes in the corticosterone pulse profile and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity of male and female rats. // *J Neuroendocrinol*. 2004; 16:989-98.
13. Shun Wang 1, Shanping Mao 2, Baozhen Yao 1, Dan Xiang 3, Congcong Fang 1 Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on depression- and anxiety-like behaviors in epileptic rats. // *J Integr Neurosci*. 2019, 18(3):237-243.
14. Sophocleous A., Idris A., Ovariectomy/Orchiectomy in Rodents. *Methods in molecular biology*, (Clifton, N.J.) In book: *Bone Research Protocols*, 2019, 1914:261-267
15. Von Frijtag J.C, Croiset G., Gispen W., Roger A.H. Adan & Victor M. The role of central melanocortin receptors in the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal-axis and the induction of excessive grooming. // *British Journal of Pharmacology*, 1998, 123, 1503 – 1508.
16. Wilson A., Veloso N., Bracarense G. et al. Modulation of Grooming Behavior in Rats by Different Test Situations // *Psychology & Neuroscience* © 2016 American Psychological Association. 2016, Vol. 9, No. 1, 91-104
17. Zhu L.J., Liu M.Y., Li H., Liu X., Chen C., Han Z., Wu H.Y., Jing X., Zhou H.H., Suh H., et al. The different roles of glucocorticoids in the hippocampus and hypothalamus in chronic stress-induced HPA axis hyperactivity. // *PLoS ONE*. 2014, 9: e97689.

## SUMMARY

### GENDER RELATED DIFFERENCES IN SEX HORMONE-MEDIATED ANXIOLYTIC EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC STIMULATION DURING IMMOBILIZATION STRESS

<sup>1</sup>Bukia N., <sup>1</sup>Butskhrikidze M., <sup>1</sup>Machavariani L.,  
<sup>2</sup>Svanidze M., <sup>2</sup>Nozadze T.

<sup>1</sup>LEPL Center for Experimental Biomedicine. I. Beritashvili, Tbilisi; <sup>2</sup>I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Physical and psychological stressors activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). Elevated glucocorticoid levels over a long time harm neurocognitive and neurobiological development and cause deleterious effects. The effects of glucocorticoids depend not only on the concentration and duration of action, but also on the period of life when the effect occurs and gender. Electromagnetic stimulation (EMS) is a non-invasive treatment for some neurodegenerative diseases. The main objective of the study was to investigate the therapeutic effects of EMS on immobilization-induced depressive behavior (moderate stress) depending on sex hormones in an open field test.

Experiments were conducted on rats both gender (n=36, 4-6 months old, 190-220 g). The rats were group-housed in

standard box cages (12-hour light-dark cycle, food and water were available ad libitum). Female and male rats were divided into 2 groups: intact and gonadectomized (n=9 in each group). Six rats from each group were immobilized 2 hours a day during 10 days. Effects of EMS were studied in all group of rats. For EMS, the following parameters were used: 15000 Hz frequency, 1,5 m/Tesla, during 20 min, 10 days. Parameters of psycho-emotional behaviour was studied in the Open - field test. Data reliability was assessed using parametric and non-parametric techniques, with the use of one- and two- way layout of factorial analysis (ANOVA).

Chronic immobilization for 10 days reduced the motor-exploratory activity in male rats compared to females. EMS restored data to baseline in female but not male rats. Intact male rats had a high number of vertical stands than females. Immobilization stress significantly reduced these data in male rats compared to females. Repeated EMS within 10 days reduced the vertical stands to zero. In gonadectomized rats, immobilization reduced the number of crossed squares. Against the background of EMS, the number of crossed squares decreased again compared to gonadectomized unstressed and immobilized rats. Against the background of EMS, immobilized female rats showed a longer grooming duration compared to males.

It was suggested that the adaptive mechanisms are more pronounced in intact female rats than in males. The effect of EMS on stress-induced motivational-emotional parameters of behavior depends on peripheral sex hormones.

**Keywords:** electric-magnetic stimulation, immobilization, gender, rats.

## РЕЗЮМЕ

### ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ ОПОСРЕДУЮТ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ: ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

<sup>1</sup>Букия Н.Г., <sup>1</sup>Буцхридзе М.П., <sup>1</sup>Мачавариани Л.И., <sup>2</sup>Сванидзе М.Дж., <sup>2</sup>Нозадзе Т.Р.

<sup>1</sup>LEPL Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Под действием физических и психологических стрессоров активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (НРА). Повышенные уровни глюкокортикоидов в течение длительного периода времени наносят вред нейрокognитивному и нейробиологическому развитию и вызывают пагубный эффект. Эффекты глюкокортикоидов зависят не только от концентрации и продолжительности действия, но и от периода жизни и пола. Электромагнитная стимуляция (EMS) - неинвазивный метод лечения некоторых нейродегенеративных заболеваний.

Цель исследования - определение терапевтических эффектов электромагнитной стимуляции на депрессивное поведение, вызванное иммобилизацией (умеренный стресс) в зависимости от половых гормонов в тесте открытого поля.

Опыты проводили на крысах обоего пола (n=36, возраст 4-6 мес, масса тела 190-220 г). Крыс содержали группами в стандартных клетках (12-часовой цикл свет-темнота, пища и вода доступны без ограничений). Самки и самцы крыс разделены на 2 группы: интактные и гонадэктомированные - n=9 в каждой группе. По 6 крыс из каждой группы иммобили-

зовали 2 часа в день в течение 10 дней. Эффекты EMS изучали на всех группах крыс. Для EMS использовались следующие параметры: частота 15000 Гц, 1,5 м/Тл, в течение 20 мин, 10 дней. Параметры психоэмоционального поведения изучались в тесте открытого поля. Достоверность данных оценивали с помощью параметрических и непараметрических методов факторного анализа (ANOVA).

Показано, что хроническая иммобилизация в течение 10 дней снижает двигательную-исследовательскую активность у самцов крыс в сравнении с самками. EMS восстановила данные до исходного уровня у самок, однако не у самцов крыс. У интактных крыс-самцов наблюдалось больше вертикальных стоек в сравнении с самками. Иммобилизационный стресс значительно снизил эти данные у самцов крыс в сравнении с самками. Повторная EMS в течение 10 дней снижала вертикальные стойки до нуля. У гонадэктомированных крыс иммобилизация снижала количество пересеченных квадратов. На фоне EMS количество пересеченных квадратов снова уменьшилось в сравнении с гонадэктомированными нестрессированными и иммобилизованными крысами. На фоне EMS иммобилизованные крысы-самки демонстрировали большую продолжительность грумминга в сравнении с самцами.

Делается вывод, что адаптивные механизмы более выражены у интактных самок крыс, чем у самцов. Воздействие EMS на стресс-вызванные мотивационно-эмоциональные параметры поведения зависит от периферических половых гормонов.

## რეზიუმე

სასქესო ჰორმონები ჩართულია ელექტრომაგნიტური სტიმულაციის ანქსიოლიზური ეფექტის განხორციელებაში იმობილიზაციის სტრესის დროს: გენდერული განსხვავებები

<sup>1</sup>ნ. ბუკია, <sup>1</sup>მ. ბუცხრიძე, <sup>1</sup>ლ.მაჭავარიანი, <sup>2</sup>მ.სვანიძე, <sup>2</sup>თ.ნოზაძე

<sup>1</sup>სსიპ ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; <sup>2</sup>თბილისის ი.ჯავახიშვილის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ფიზიკური და ფსიქოლოგიური სტრესორების ზემოქმედებით აქტიურდება ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზარ-ადრენალური ღერძი (ჰპა). სტრესოვანი ფაქტორის მწვავე, ხანმოკლე ზემოქმედებაზე ღერძის აქტივობის გაძლიერება დადებითი მოვლენაა, თუმცა, ხანგრძლივი ზემოქმედების შედეგად ამ ღერძის გააქტივებამ შესაძლოა ზიანი მიაყენოს ნეიროკოგნიტურ და ნეირობიოლოგიურ განვითარებას. გლუკოკორტიკოიდების გავლენა ორგანიზმზე დამოკიდებულია არა მხოლოდ მათ კონცენტრაციაზე და მოქმედების ხანგრძლივობაზე, არამედ სიცოცხლის პერიოდზე, როდესაც ხდება ზემოქმედება, და სქესზე. ელექტრომაგნიტური სტიმულაცია (ემს) არის არაინვაზიური მეთოდი ზოგიერთი ნეიროდეგენერაციული დაავადების მკურნალობისთვის. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ელექტრომაგნიტური სტიმულაციის შესაძლო თერაპიული ეფექტის შესწავლა იმობილიზაციით გამოწვეულ ქცევაზე ღია ველის ტესტში, სასქესო ჰორმონების დონის გათვალისწინებით სხვადასხვა სქესის ვირთავებში.

ექსპერიმენტი ჩატარდა ორივე სქესის ვირთავებ-

ზე (ასაკი 4-6 თვე, 190-220 გრ., n=32). ვირთაგვები მოთავსებული იყო სტანდარტულ გალიებში, 12-საათიანი სინათლისა და სიბნელის რეჟიმში, საკვები და წყალი მიეწოდებოდათ *ad libitum*. მდებრი და მამრი ვირთაგვები დაიყო 2 ჯგუფად: ინტაქტური და გონადექტომირებული (9 თვითოეულ ჯგუფში). სტრესოგენურ ფაქტორად გამოყენებული იყო ვირთაგვების იმობილიზაცია 10 დღის განმავლობაში, დღეში 2 საათი. ემს-ის პარამეტრებს წარმოადგენდა: სისშირე 15000 ჰერცი, 1.5 მ/ტესლა, 20 წუთი, 10 დღის განმავლობაში. ვირთაგვების ფსიქო-ემოციური ქცევა შესწავლილი იყო ღია ველის ტესტში. მონაცემთა სანდობა შეფასდა სტატისტიკურად (ANOVA).

10 დღის განმავლობაში ქრონიკული იმობილიზაციის შემდეგ საძიებო, მოტორული აქტივობა მამრ ვირთაგვებში შემცირდა მდებრებთან შედარებით. ემს-ით აღდგა მოძრაობითი აქტივობა საწყის დონეზე მდებრ, მაგრამ არა მამრ ვირთაგვებში. ინტაქტურ მამრ ვირ-

თაგვებში გაზრდილი იყო ვერტიკალური დგომების რიცხვი მდებრებთან შედარებით. იმობილიზაციამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ეს მონაცემები სწორედ მამრ ვირთაგვებში. ემს-ით ვერტიკალური დგომების რიცხვი შემცირდა ნულამდე. გონადექტომირებულ ვირთაგვებში იმობილიზაციამ შეამცირა გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა. ემს-ის ფონზე გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა კვლავ შემცირდა გონადექტომირებულ არასტრესირებულ და იმობილიზებულ ვირთაგვებთან შედარებით. ემს-ის ფონზე იმობილიზებულ მდებრ ვირთაგვებში გრუმიინგის ხანგრძლივობა აღემატებოდა მამრების იმავე მანვენებელს.

დადგენილია, რომ ადაპტაციური მექანიზმები უფრო გამოხატულია ინტაქტურ მდებრ ვირთაგვებში მამრებთან შედარებით. ემს-ის ეფექტი სტრესზე აღმოცენებულ მოტივაციურ-ემოციურ პარამეტრებზე დამოკიდებულია პერიფერიულ სასქესო ჰორმონებზე.

## БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРИ НЕСТАБИЛЬНЫХ ЧРЕЗВЕРТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ

<sup>1</sup>Канзюба А.И., <sup>2</sup>Яресько А.В., <sup>3</sup>Климовицкий Ф.В., <sup>3</sup>Канзюба М.А., <sup>1</sup>Попюрканич П.П.

<sup>1</sup>Государственной высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет»;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт патологии позвоночника и суставов

им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков; <sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет, МОЗ Украины

Современный подход к хирургическому лечению остеопоротических переломов вертельной области у пациентов пожилого и старческого возраста, наряду с остеосинтезом, включает применение первичного эндопротезирования [11,12]. Первичная артропластика, предлагается как альтернативное вмешательство, в случаях высокой степени вероятности несостоятельности остеосинтеза при вынужденном раннем нагружении оперированной конечности [9,12]. Как метод выбора, артропластика рекомендуется при нестабильных переломах, относящихся к типам 31 – А2 и 31 – А3 [10,12,17].

Имплантирование бедренного компонента эндопротеза сопряжено с необходимостью восстановления проксимального отдела костно-мозгового канала и фиксации отдельных фрагментов серкляжной проволокой [4,14]. Для обеспечения оптимального взаимоотношения импланта с проксимальным отделом бедренной кости и воссоздания бедренного офсета обсуждаются варианты восстановления бедренного калькара [16,20]. Восстановление проксимального отдела костно-мозгового канала позволяет применять как цементную, так и безцементную фиксацию бедренного компонента [4,12]. Клинические наблюдения подтверждают возможность раннего нагружения поврежденной конечности после выполнения артропластики при нестабильных остеопоротических переломах вертельной области [9,18].

Для биомеханической оценки стабильности фиксации импланта представляется значимым исследование внутренних

напряжений, возникающих в костной ткани проксимального отдела бедренной кости, вокруг бедренного компонента эндопротеза при опоре на оперированную конечность в зависимости от характера реконструкции вертельной и межвертельной области.

Цель исследования – путем численного анализа на математической модели выявить особенности изменений напряженно-деформированного состояния в проксимальном отделе бедренной кости вокруг имплантированного бедренного компонента эндопротеза при наличии чрезвертельного перелома на фоне инволютивного остеопороза в связи с функциональной нагрузкой.

**Материал и методы.** Исследования проведены на геометрической модели «таз – бедро», построенной на основе модели, разработанной в лаборатории биомеханики ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины» [3]. В соответствии с намеченной целью исследования созданы два варианта модели, представляющие чрезвертельный перелом, соответствующий типу 31 – А2 согласно классификации АО [17] (рис. 1). Оба варианта использованы для расчетов напряженно-деформированного состояния (НДС), применительно к имплантации бедренного компонента эндопротеза. В обоих вариантах глубина погружения импланта в костно-мозговой канал была одинакова и соответствовала принятым параметрам (рис. 1а). При расчетах учтено уменьшение механической прочности кости в связи с остеопорозом.

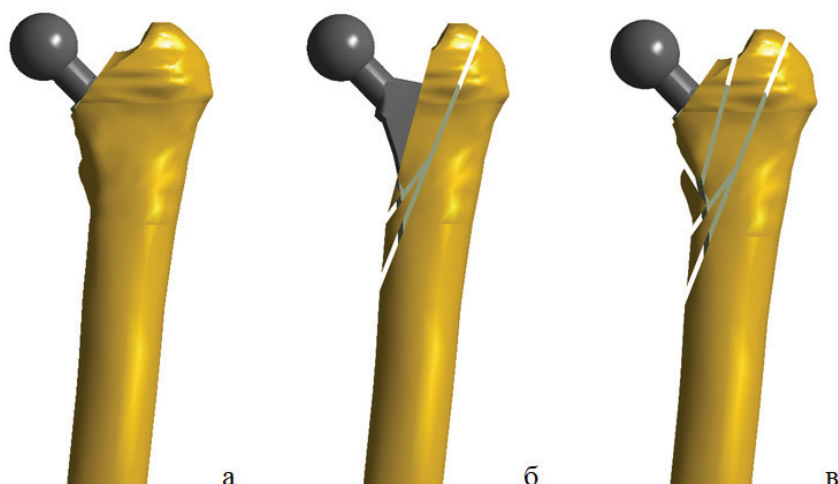


Рис. 1. Расчетные модели левой бедренной кости: а) модель бедренной кости без перелома, неизменная кость; б) модель многооскольчатого чрезвертельного перелома, остеопоротическая кость, имплантация эндопротеза без восстановления межвертельной области и калькара; в) модель чрезвертельного перелома, остеопоротическая кость, имплантация эндопротеза с пластикой межвертельной области и калькара кольцевидным трансплантатом

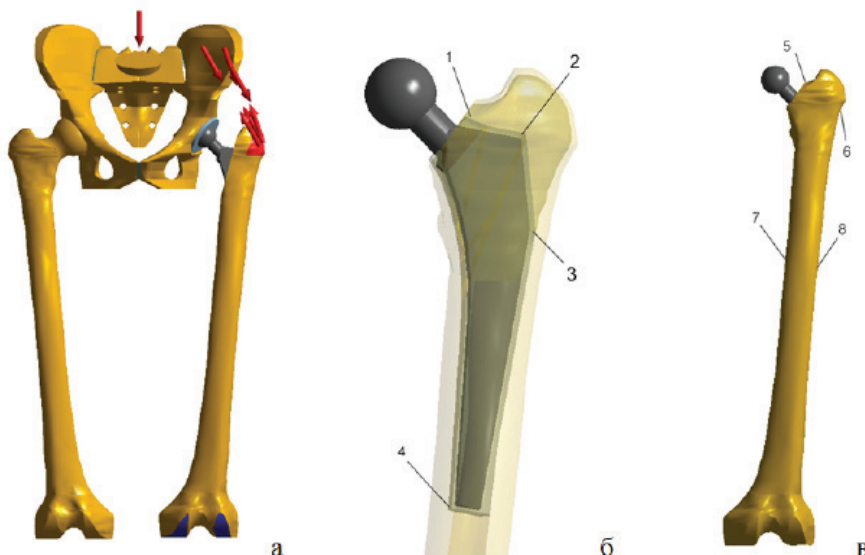


Рис. 2. Расчетная модель: а) направление действия сил и закрепление модели; б) контрольные точки во фронтальном сечении бедренной кости; в) контрольные точки на поверхности бедренной кости

Согласно условиям моделирования, костные фрагменты вертельной области предварительно соединены серпяжками швами с последующей цементной фиксацией импланта в костно-мозговом канале. В первом варианте имплантация произведена без восстановления межвертельной области и бедренного калькара (рис. 1б).

Второй вариант включает реконструкцию межвертельной области кольцевидным трансплантатом, взятым из основания удаляемого проксимального фрагмента в соответствии с предложенным нами способом [1] (рис. 1в).

Для решения поставленной задачи использован метод конечных элементов (МКЭ) [15,22].

Построение моделей проводилось в программе SolidWorks [13]. Анализ напряженного состояния проводился в программе ANSYS Workbench. Общая модель состоит из 1234567 конечных элементов. В качестве оценки напряженного состояния выбраны напряжения по Мизесу как наиболее информативный вид общего напряженного состояния.

**Схема нагружения.** В качестве нагрузки выбрано действие веса тела без исследуемой нижней конечности (одноопорное стояние), а также действие мышечно-связочного аппарата при вертикальном положении тела. Нижняя плоскость левого коленного сустава закреплена. Суммарная нагрузка приведена к набору равнодействующих сил. Точки приложения равнодействующих сил, их величины и направления взяты из литературы [8] (рис. 2). Направления действия сил и закрепление модели представлены на рис. 2а. Сравнительный анализ проводился по значениям напряжений в контрольных точках - на внутренней поверхности костно-мозгового канала в местах контакта с ножкой эндопротеза (рис. 2б), а также на наружной поверхности бедренной кости (рис. 2в).

**Свойства материалов.** При проведении расчетов оценивали кость как изотропный материал. Для проводимых расчетов физические свойства указанных материалов взяты из литературы [2,5-7,19,21].

Таблица 1. Свойства материалов, используемых в расчетах

Материал	Модуль Юнга E (МПа)	Коэффициент Пуассона ( $\nu$ )
Кортикальная кость	12240	0,3
Губчатая кость	380	0,3
Остеопоротическая кортикальная кость	1500	0,3
Остеопоротическая губчатая кость	150	0,3
Хрящ	5,58	0,45
Соединительная ткань между отломками	1	0,45
Легированная сталь	210000	0,3
Костный цемент	3,3	0,34

Используемые характеристики: E – модуль упругости (модуль Юнга) и  $\nu$  - коэффициент Пуассона представлены в таблице 1.

**Результаты и обсуждение.** Анализ НДС модели без перелома для неизменной костной ткани при одноопорном стоянии

Анализ НДС показал, что в данной модели наиболее напряженной является бедренная кость (рис. 3).

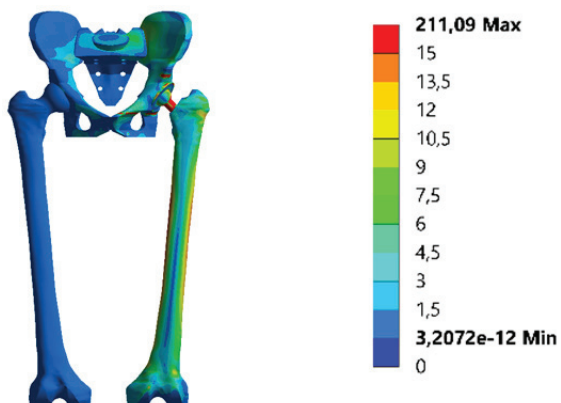


Рис. 3. Распределение напряжения по Мизесу в расчетной модели для не измененной кости

Зоны с повышенным напряженным состоянием расположены на поверхности медиальной и латеральной стенок

диафиза бедренной кости, а также в области проксимального метафиза по задне-медиальной поверхности и наружной поверхности, дистальнее большого вертела (область ската большого вертела) (рис. 4). На уровне середины диафиза напряжение по Мизесу в области медиальной поверхности достигает величины 16,2 МПа, в области латеральной – 14,3 МПа. В области задне-медиальной поверхности проксимального метафиза уровень напряженного состояния составляет 11,2 МПа, а дистальнее большого вертела по наружной поверхности – 13,5 МПа.

Рассматривая напряженное состояние в сечении бедренной кости во фронтальной плоскости – на внутренней поверхности бедренной кости в местах контакта с эндопротезом (рис. 5), следует отметить, что основную нагрузку несет имплант. В костной ткани области с максимальным напряженным состоянием расположены вдоль зоны контакта эндопротеза с латеральной стенкой костно-мозгового канала на уровне проксимального отдела диафиза и в месте контакта дистальной части ножки с медиальной стенкой костно-мозгового канала. В области входа эндопротеза в диафизарную часть канала напряжение по Мизесу в латеральной стенке достигает величины 7,6 МПа, а в области медиальной стенки на уровне кончика ножки эндопротеза – 10 МПа. В области проксимального метафиза вокруг импланта уровень напряженного состояния в костной ткани по задне-медиальной поверхности составляет 2,2 МПа, по латеральной – 1,9 МПа.

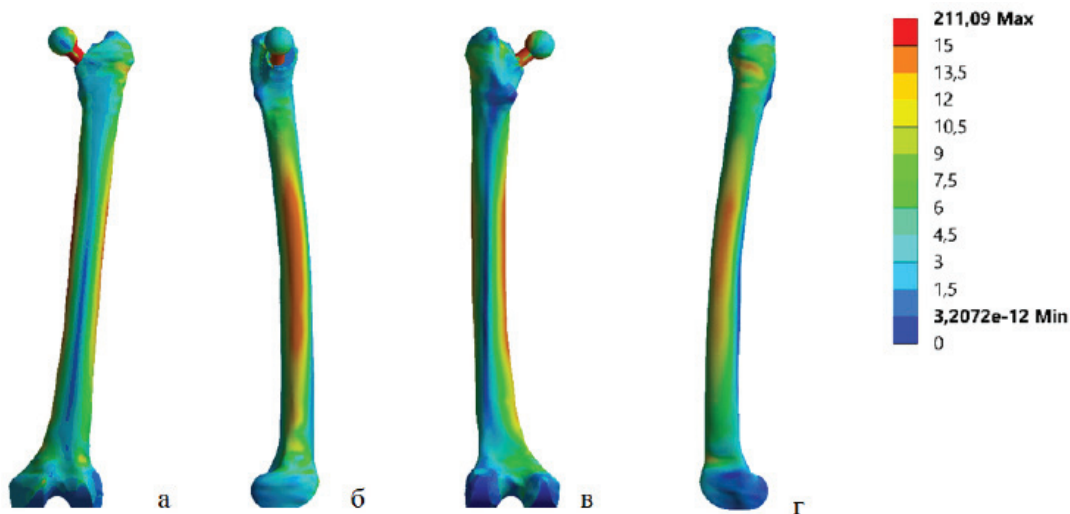


Рис. 4. Распределение напряжения по Мизесу в бедренной кости: а) передняя поверхность; б) медиальная поверхность; в) задняя поверхность; г) латеральная поверхность

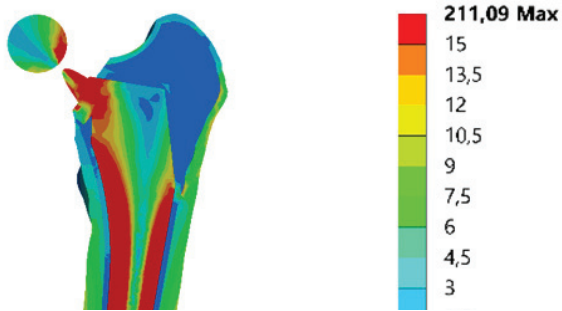


Рис. 5. Распределение напряжения по Мизесу во фронтальном сечении бедренной кости

Анализ НДС модели с чрезвертельным переломом, остеопоротической костной тканью, имплантированным бедренным компонентом эндопротеза без реконструкции межвертельной области при одноопорном стоянии

Как и в предыдущей модели, наиболее напряженным элементом является бедренная кость.

Зоны с повышенным напряженным состоянием расположены на наружной поверхности диафизарного отдела кости в области медиальной и латеральной стенок, а также дистальнее большого вертела по латеральной поверхности (рис.6). В области медиальной стенки диафизарного отдела напряжение по Мизесу достигает величины 9 МПа, в области латеральной – 6,9 МПа. В области проксимального метафиза уровень напряженного состояния в кости по задне-медиальной поверхности составляет 8,3 МПа, по наружной поверхности дистальнее большого вертела – 12,8 МПа.

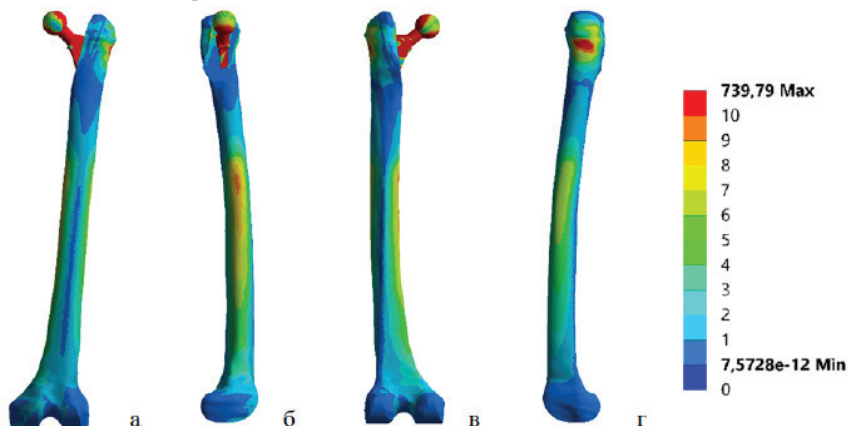


Рис. 6. Распределение напряжения по Мизесу в модели бедренной кости для остеопоротической костной ткани: а) передняя поверхность; б) медиальная поверхность; в) задняя поверхность; г) латеральная поверхность

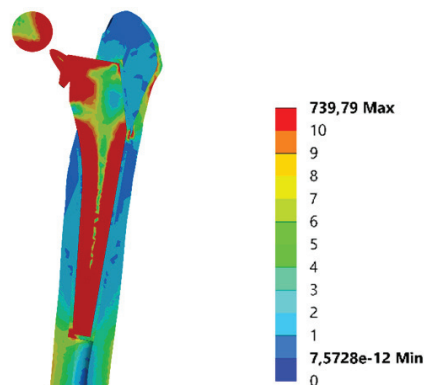


Рис. 7. Распределение напряжения по Мизесу во фронтальном сечении бедренной кости (модель без реконструкции межвертельной области)

При рассмотрении напряженного состояния в сечении бедренной кости во фронтальной плоскости (рис. 7), отмечено, что характер распределения НДС в сравнении с предыдущей моделью (рис. 5) изменился.

При условии остеопоротической костной ткани основную нагрузку несет эндопротез, а в верхней части диафиза напряженное состояние ниже, чем отсутствия остеопороза. В костной ткани области с повышенным напряженным состоянием расположены в области входа ножки эндопротеза в канал на уровне проксимального отдела диафиза с латеральной стороны и в месте контакта кончика ножки эндопротеза с медиальной стенкой диафиза. Так, в области входа эндопротеза в костно-мозговой канал напряжение по Мизесу в кости достигает величины 13,5 МПа, а в месте расположения кончика ножки – 13,8 МПа. Повысился также уровень напряженного состояния в области метафизарного отдела: по задне-медиальной поверхности он составил 14,7 МПа, по латеральной – 6 МПа.

Таким образом, в данной расчетной модели наиболее напряженными элементами являются эндопротез и бедренная кость. В бедренной кости зоны с повышенным НДС расположены в средней части диафиза по латеральной и медиальной поверхности, а также под большим вертелом. Верхняя часть диафиза в связи с остеопорозом кость испытывает меньшую нагрузку в сравнении со здоровой костной тканью. Основная нагрузка на кость передается через эндопротез. Внутри бедренной кости наиболее напряженными являются участки в области входа эндопротеза в костно-мозговой канал (проксимальный отдел диафиза) с латеральной стороны и область на уровне кончика ножки импланта – с медиальной. Уровень напряженного состояния в этих областях повысился.



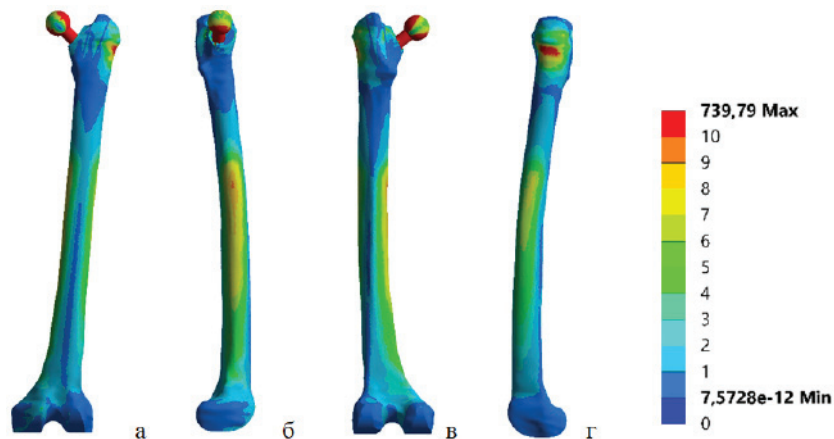


Рис. 8. Распределение напряжения по Мизесу в бедренной кости на модели с реконструкцией межвертельной области кольцевидным трансплантатом при остеопоротической костной ткани:

а) передняя поверхность; б) медиальная поверхность; в) задняя поверхность; г) латеральная поверхность

Анализ НДС модели с чрезвертельным переломом, остеопоротической костной тканью, имплантированным бедренным компонентом эндопротеза с реконструкцией межвертельной области кольцевидным трансплантатом при одноопорном стоянии

Для данной модели, как и для предыдущих моделей, наиболее напряженным элементом является бедренная кость. Сохраняется и прежний порядок расположения зон с повышенным напряженным состоянием на поверхности кости – в области медиальной и латеральной поверхностей диафиза и дистальнее большого вертела по наружной поверхности (рис. 8). Отмечено незначительное снижение напряжения по Мизесу: в области медиальной стенки – 8,9 МПа (9 МПа для модели реконструкции), в области латеральной стенки – 6,7 МПа (6,9 МПа для модели без реконструкции).

Основные изменения заключается в понижении напряженного состояния на уровне проксимального метафиза. По задне-медиальной поверхности уровень напряженного состояния составляет 4,2 МПа (8,3 МПа для модели без реконструкции), в области ската большого вертела – 11,5 МПа (12,8 МПа для модели без реконструкции).

Анализируя напряженное состояние в сечении бедренной кости во фронтальной плоскости, (рис. 9) следует отметить, что на уровне диафиза характер распределения НДС в сравнении с моделью без реконструкции межвертельной области, в целом, не изменился.

В области контакта импланта с латеральной стенкой проксимального отдела диафизарной части костно-мозгового канала напряжение по Мизесу достигло величины 12,7 МПа (13,5 МПа для модели без реконструкции). В области медиальной стенки в месте контакта с кончиком ножки эндопротеза, уровень напряжений остался прежний – 13,8 МПа.

Основное отличие заключается в понижении напряженного состояния в костной ткани в области проксимального метафиза, восстановленного путем реконструкции с использованием кольцевидного трансплантата. В области входа в костный канал по медиальной поверхности уровень напряженного состояния понизился более чем в два раза и составил 6,3 МПа (14,7 МПа для модели без реконструкции). По латеральной поверхности уровень напряженного состояния понизился на 18,4% и составил 4,9 МПа (6 МПа для модели без реконструкции).

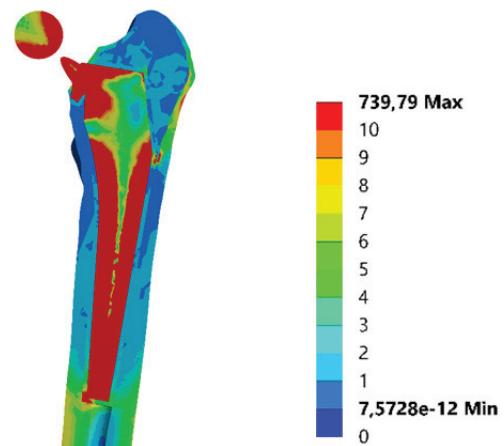


Рис. 9. Распределение напряжения по Мизесу во фронтальном сечении бедренной кости (модель с реконструкцией межвертельной области)

На основании проведенных расчетов установлено, что величина напряжения по Мизесу в бедренной кости вокруг импланта зависит от минеральной плотности костной ткани. Для моделей с остеопоротической костной тканью значения напряжения на поверхности кости были существенно ниже, чем в модели без остеопороза, особенно на уровне диафиза (рис. 10). При этом, на уровне диафиза значения напряжения для модели без реконструкции и с реконструкцией межвертельной области были практически одинаковы. В области проксимального метафиза на поверхности кости для модели с реконструкцией межвертельной области кольцевидным трансплантатом значения напряжения оказались существенно ниже, чем для модели без реконструкции.

На моделях во фронтальном сечении, на внутренней поверхности бедренной кости в местах контакта с имплантом, значения напряжения для моделей с остеопоротической костью значительно превосходят аналогичные показатели для модели без остеопороза (рис. 11).

На уровне диафиза для моделей с остеопорозом без реконструкции и с реконструкцией межвертельной области различия в значениях напряжения были незначительны. Основные различия отмечены в области проксимального метафиза. Максимальные напряжения сосредоточены в области

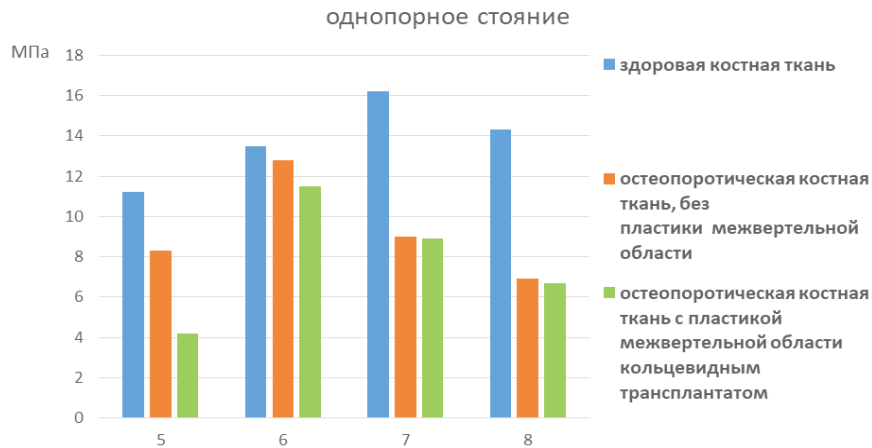


Рис. 10. Величины напряжения по Мизесу – поверхность бедренной кости в контрольных точках 5, 6, 7, 8

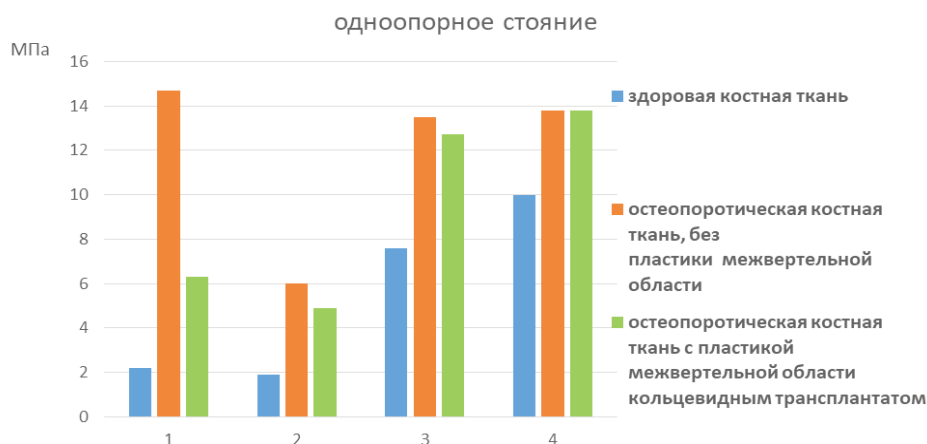


Рис. 11. Величины напряжения по Мизесу – фронтальное сечение бедренной кости (контрольные точки 1, 2, 3, 4)

наиболее разрушаемой при чрезвертельных переломах, задне-медиальной стенки проксимального метафиза. Расчеты для модели с реконструкцией межвертельной области кольцевидным трансплантатом демонстрируют снижение значений напряженного состояния в этой области более чем в два раза.

**Заключение.** Для расчетных моделей, представляющих имплантацию бедренного компонента эндопротеза при наличии чрезвертельного перелома, при заданных условиях нагружения, на поверхности бедренной кости величины напряжения Мизеса при остеопоротических изменениях костной ткани ниже, чем при отсутствии остеопороза. Обратная зависимость отмечена при расчетах на моделях в поперечном сечении. На внутренней поверхности костно-мозгового канала в местах контакта с имплантом, значения напряжений выше при остеопоротической костной ткани. Для моделей с остеопоротическим чрезвертельным переломом и имплантированным бедренным компонентом эндопротеза, максимальные значения напряжения определяются в костной ткани проксимального метафиза, особенно в области разрушенной задне-медиальной стенки. Моделируемая реконструкция кольцевидным трансплантатом межвертельной области с восстановлением калькара демонстрирует значительное снижение напряженного состояния на уровне проксимального метафиза в зоне преимущественного раз-

рушения медиальной и задней стенок костно-мозгового канала. Результаты расчетов подтверждают возможность применения первичной артропластики при нестабильных остеопоротических переломах вертельной области с целью раннего восстановления опорной функции поврежденной конечности. Реконструкция межвертельной области кольцевидным трансплантатом способствует достижению первичной стабильности бедренного компонента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Канзюба А.И., Климовицкий В.Г., Попюрканич П.П. Первичная артропластика як метод вибору при лікуванні чрезвертлюжних переломів в осіб похилого та старечого віку. Травма. 2020. 21(5). 20-26. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.5.21.2020.217086>
2. Марочник статей и сплавов / В. Г. Сорокин, А. В. Волосникова, С. А. Вяткин и др; Под общ. ред. В. Г. Сорокина. — М.: Машиностроение, 1989. — 640 с.
3. Тяжелов А. А. Математическая модель таза для расчета его напряженно-деформированного состояния / А. А. Тяжелов, В. А. Филипенко, А. В. Ярьсько, С. Е. Бондаренко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2015. — № 1 (598). — С. 25-33.
4. Abdelkhalik M., Ali A.M., Abdelwahab M. Cemented bipolar hemiarthroplasty with a cerclage cable technique for unstable

intertrochanteric hip fractures in elderly patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 May;23(4):443-8. DOI: 10.1007/s00590-012-1006-z.

5. Arkusz K. et al. The influence of osteoporotic bone structures of the pelvic-hip complex on stress distribution under impact load/ *Acta of Bioengineering and Biomechanics Original paper* Vol. 20, No. 1, 2018. 29-38. DOI: 10.5277/ABB-00882-2017-02

6. Boccaccio A., Pappalettere C. *Mechanobiology of Fracture Healing: Basic Principles and Applications in Orthodontics and Orthopaedics / Theoretical Biomechanics.* Dr Vaclav Klika (Ed.). 2011. pp 21-48.

7. *Bone mechanics handbook 2<sup>nd</sup> Edition / edited by Stephen C. Cowin (2001) by CRC Press Reference - 980 p.*

8. Crowninshield R. D., Brand R. A. A physiologically based criterion of muscle force prediction in locomotion// *J. Biomechanics.* 14, 1981, pp. 793-801. DOI: 10.1016/0021-9290(81)90035

9. Fichman S.G., Tatu J. Mäkinen T.J., Oleg Safir O., Vincent A., Lozano B., Kashigar A., Kuzyk P.R.T. Arthroplasty for unstable pertrochanteric hip fractures may offer a lower re-operation rate as compared to cephalomedullary nailing. *Int Orthop.* 2016 Jan;40(1):15-20. DOI: 10.1007/s00264-015-2794-7.

10. Girish Sahni, Rahul Kunder , Avinash Chander Gupta Bipolar arthroplasty in highly comminuted intertrochanteric fractures. *Indian Journal of Orthopaedics Surgery.* 2017; 3(3):234-240. DOI: 10.18231/2395-1362.2017.0045

11. Hassankhani E. G., Omid-Kashani F., Hajitagli H., Golnaz Ghayem Hassankhani G. G. How to Treat the Complex Unstable Intertrochanteric Fractures in Elderly Patients? DHS or Arthroplasty. *Arch Bone Jt Surg.* 2014; 2(3): 174-9. PMID: 25386578

12. Ju J., Zhang P., Jiang B. Hip Replacement as Alternative to Intramedullary Nail in Elderly Patients with Unstable Intertrochanteric Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthopaedic Surgery* 2019;11:745–754. DOI: 10.1111/os.12532

13. Kurowski P. M. *Engineering Analysis with SolidWorks Simulation 2012.* Published April 11, 2012 475 Pages ISBN: 978-1-58503-710-0

14. Lee L.M., Cho Y., Kim J., Kim D.W. Wiring Techniques for the Fixation of Trochanteric Fragments during Bipolar Hemiarthroplasty for Femoral Intertrochanteric Fracture: Clinical Study and Technical Note. *Hip Pelvis* 29(1): 44-53, 2017 <http://dx.doi.org/10.5371/hp.2017.29.1.4> Online ISSN 2287-3279

15. Marco M., Giner E, Larrainzar R., Caeiro J.R., Miguélez H. Analysis of mechanical behavior variation in the proximal femur using X-FEM (Extended Finite Element Method). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016;8(2):61-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200003>

16. Martinho, T.; Stoffel, K. Treatment of Intertrochanteric Femur Fractures with Hip Arthroplasty in Older Patients: A Narrative Review of Indications and Outcomes. *Medicina.* 2021, 57(8), 763; <https://doi.org/10.3390/medicina57080763>

17. Meinberg E.G., Agel J., Roberts G.S., Karam M.D., Kellam J.F. Fracture and Dislocation Classification Compendium-2018 *J Orthop Trauma.* 2018 Jan;32 Suppl 1:S1-S170. PMID: 29256945 DOI: 10.1097/BOT.0000000000001063

18. Palm H., Teixidor J. Proximal femoral fractures: Can we improve further surgical treatment pathways? *Injury, Int. J. Care Injured* 46S (2015) S47–S51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2015.08.013> Published by Elsevier Ltd.

19. Physical Constants of Polystyrene” and “Physical Constants of Poly(methyl methacrylate) and “Solubility Parameter Values”

in Polymer Handbook, 2nd Ed. Eds. Brandrup, J.; Immergut, E.H.; Grulke, E.A., 2nd Edition, New York, NY: John Wiley, 1975.

20. Sun D., Park B.S., Jang G.I., Lee B. The Fixation Method according to the Fracture Type of the Greater Trochanter in Unstable Intertrochanteric Fractures Undergoing Arthroplasty. *Hip Pelvis.* 2017. 29(1): 62-67. *Hip Pelvis* 29(1): 62-67, 2017 <http://dx.doi.org/10.5371/hp.2017.29.1.62> Online ISSN 2287-3279

21. Vidal-Lesso A., Ledesma-Orozco E., Daza-Benítez L., Lesso-Arroyo R. Mechanical Characterization of Femoral Cartilage Under Unicompartimental Osteoarthritis / *Ingeneria Mecanica Tecnologia y Desarrollo.* Vol. 4 No. 6 (2014). 239 – 246.

22. Zienkiewicz O.C., Taylor R.L.. *The Finite Element Method for Solid and Structural Mechanics.* Sixth edition. Butterworth-Heinemann, 2005. 736 p.

## SUMMARY

### BIOMECHANICAL EVALUATION OF PRIMARY REPLACEMENT ARTHROPLASTY FOR UNSTABLE INTERTROCHANTERIC FRACTURES

<sup>1</sup>Kanziuba A., <sup>2</sup>Yaresko A., <sup>3</sup>Klimovitskiy F., <sup>3</sup>Kanziuba M., <sup>1</sup>Popurkanich P.

<sup>1</sup>State higher educational institution “Uzhgorod National University”; <sup>2</sup>State institute “Sytenko institute of spine and joint pathology National academy of medical sciences of Ukraine”; <sup>3</sup>Donetsk national medical university, Ukraine

Aim - to study peculiarities of changes of stress-strain state in the proximal femur around the implanted femoral component of hip prosthesis in case of inter—trochanteric fracture on the background of involutive osteoporosis in connection with functional loading by numeral analysis on a mathematical model.

Using program SolidWorks 2 variants of finite element models of inter-trochanteric fractures were built, including type 31-A2, with the implantation of the femoral component of hip prosthesis - without restoration and with the restoration of the intertrochanteric region and calcar with a ring-shaped graft. The simulated load is single-support standing and the action of the musculo-ligamentous apparatus in the vertical position of the body. Stress analysis was performed at control points in comparison with the calculated data for the model with unaltered bone tissue (without osteoporosis). In the presence of osteoporosis, the values of stresses in the bone in the places of contact with the implant increase. For models with an osteoporotic inter-trochanteric fracture and an implanted femoral component of hip prosthesis, the maximum stress values are determined in the bone tissue of the proximal metaphysis, especially in the region of the destroyed posterior and medial walls. The simulated reconstruction of the intertrochanteric region with a ring-shaped graft with the restoration of the calcar demonstrates a significant decrease in the stress state at the level of the proximal metaphysis and in the area of predominant destruction of the bone marrow canal. This can contribute to the achievement of primary stability of the femoral component of hip prosthesis.

**Keywords:** intertrochanteric fracture, osteoporosis, finite element modeling, arthroplasty.

РЕЗЮМЕ

БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРВИЧНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ  
ПРИ НЕСТАБИЛЬНЫХ ЧРЕЗВЕРТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ

<sup>1</sup>Канзюба А.И., <sup>2</sup>Ярьсько А.В., <sup>3</sup>Климовицкий Ф.В.,  
<sup>3</sup>Канзюба М.А., <sup>1</sup>Попюрканич П.П.

<sup>1</sup>Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет»;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины»,  
Харьков; <sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет, МОЗ Украины

Цель исследования – путем численного анализа на математической модели выявить особенности изменений напряженно-деформированного состояния в проксимальном отделе бедренной кости вокруг имплантированного бедренного компонента эндопротеза при наличии чрезвертельного перелома на фоне инволютивного остеопороза в связи с функциональной нагрузкой.

В программе SolidWorks построены два варианта конечно элементной модели чрезвертельного перелома типа 31 – А2, применительно к имплантации бедренного компонента эндопротеза – без восстановления и с восстановлением межвертельной области и калькара кольцевидным трансплантатом. Моделируемая нагрузка – одноопорное стояние и действие мышечно-связочного аппарата при вертикальном положении тела. Анализ напряжений проводили в кон-

трольных точках в сравнении с расчетными данными для модели с неизменной костной тканью (без остеопороза).

При наличии остеопороза увеличиваются значения напряжения в кости в местах контакта с имплантом. Для моделей с остеопоротическим чрезвертельным переломом и имплантированным бедренным компонентом эндопротеза максимальные значения напряжения определяются в костной ткани проксимального метафиза, особенно в области разрушенной задней и медиальной стенок. Моделируемая реконструкция кольцевидным трансплантатом межвертельной области с восстановлением калькара демонстрирует значительное снижение напряженного состояния на уровне проксимального метафиза и в зоне преимущественного разрушения костно-мозгового канала, что способствует достижению первичной стабильности бедренного компонента эндопротеза.

რეზიუმე

პირველადი ენდოპროთეზირების ბიომექანიკური შეფასება არასტაბილური პერტროქანტერული მოტეხილობების დროს

<sup>1</sup>ა.კანზიუბა, <sup>2</sup>ა.იარესკო, <sup>3</sup>ფ.კლიმოვიციკი, <sup>3</sup>მ.კანზიუბა, <sup>1</sup>პ.პოპიურკანიჩი

<sup>1</sup>უჟგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის პროფ. მ.ი.სიტენკოს სახ. ხერხემლისა და სახსრების პათოლოგიის ინსტიტუტი;

<sup>3</sup>დონეცკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფუნქციურ დატვირთვასთან დაკავშირებული ინვოლუციური ოსტეოპოროზის ფონზე ციბრუტებზე გამავალი (პერტროქანტერული) მოტეხილობის დროს იმპლანტირებული ენდოპროთეზის ბარძაყის კომპონენტის ირგვლივ ბარძაყის ძვლის პროქსიმალურ ნაწილში დაბაბულადეფორმირებული მდგომარეობის ცვლილებების თავისებურების განსაზღვრა მათემატიკური მოდელის რიცხვითი ანალიზის გზით.

SolidWorks-ის პროგრამაში აგებულია 31 - А2 ტიპის პერტროქანტერული მოტეხილობის სასრული ელემენტის მოდელის ორი ვარიანტი ენდოპროთეზის ბარძაყის კომპონენტის იმპლანტაციასთან დაკავშირებით: ინტერტროქანტერული მიდამოსა და კალკარის აღდგენის გარეშე და აღდგენით რგოლისებრი ტრანსპლანტატით. მოდელირებული დატვირთვა მდგომარეობს ერთსაყრდენ დგომაში და კუნთოვან-ლიგამენტური აპარატის მოქმედებაში სხეულის ვერტიკალურ მდგომარეობაში. დაბაბულობების ანალიზი

ჩატარდა საკონტროლო წერტილებში უცვლელი ძვლოვანი ქსოვილის (ოსტეოპოროზის გარეშე) მოდელისთვის გამოთვლილ მონაცემებთან შედარებით. ოსტეოპოროზის არსებობის დროს იმპლანტანტთან შეხების ადგილებში ძვალში დაბაბულობის მაჩვენებელი იზრდება. ოსტეოპოროზული პერტროქანტერული მოტეხილობისა და ბარძაყის იმპლანტირებული ენდოპროთეზის კომპონენტის მქონე მოდელისთვის დაბაბულობების მაქსიმალური მნიშვნელობა განისაზღვრება პროქსიმალური მეტაფიზის ძვლოვან ქსოვილში, განსაკუთრებით - დაშლილი უკანა და მედიალური კვლეების მიდამოში. ინტერტროქანტერული მიდამოს მოდელირებული რეკონსტრუქციის დროს რგოლისებრი ტრანსპლანტატით კალკარის აღდგენით სახეზეა დაბაბული მდგომარეობის მნიშვნელოვანი შემცირება პროქსიმალური მეტაფიზის დონეზე და ძვლის ტვინის არხის უპირატესი დაზიანების ზონაში. აღნიშნულმა შეიძლება ხელი შეუწყოს ენდოპროთეზის ბარძაყის კომპონენტის პირველადი სტაბილურობის მიღწევას.

## IMPACT OF NON-CONTACT ELECTROMAGNETIC RADIATION ON LIVING ORGANS AND TISSUES

<sup>1</sup>Prosekov A., <sup>2,4</sup>Vasilchenko I., <sup>3</sup>Osintsev A., <sup>3</sup>Braginsky V., <sup>3</sup>Gromov E., <sup>2</sup>Vasilchenko N.

*Kemerovo State University, Institute of Food Science and Technology, <sup>1</sup>Department of Bionanotechnology; <sup>2</sup>Department of General and Experimental Physics; <sup>3</sup>Department of Automation of Production Processes and ICS; <sup>4</sup> State budgetary institution of health care Regional Clinical Oncological Dispensary, Oncology Department No. 3 (Head and Neck Tumors), Kemerovo, Russia*

The larynx is a complex anatomical and physiological complex consisting of various tissue structures, with a developed network of blood, lymphatic vessels, and nerves. The larynx is an organ consisting of a cartilaginous skeleton, connected by fibrous ligaments and lined with a mucous membrane. The upper 2/3 of the epiglottis and the area of the vocal folds are covered with stratified squamous epithelium, while the rest of the mucous membrane is covered with multilayered ciliated epithelium. The lamina propria of the mucous membrane is represented by loose fibrous tissue, protein-mucous glands, and accumulations of lymphoid tissue. All cartilages of the larynx, except for the epiglottis, are hyaline. All muscles of the larynx are striated and can contract both voluntarily and reflexively [1].

In 2017, 7,148 cases of newly diagnosed laryngeal cancer were registered in Russia. In 2017, 9.52 cases per 100,000 population were diagnosed in men, the average annual growth rate was 0.1%, while the increase equaled minus 1.03%. In 2017, 0.65 cases per 100,000 of the population were diagnosed in women, the average annual growth rate was 2.4%, and the increase equaled 25.22%. The average age of diagnosed men is 61.8 years, and the average age of diagnosed women is 63.1 years. The number of cases of larynx cancer rises sharply from the age of 50, reaching the highest peak at 55-75 years. The mortality of patients within a year since the diagnosis of laryngeal cancer in Russia in 2017 amounted to 23.0%. The average age of deceased men in 2017 was 64.2 years, and the average age of deceased women was 64.1 years. Among all newly established diagnoses, stages I-II were found in 36.5% of patients, stage III in 43.2%, and stage IV in 18.7%. Only 5% of patients were diagnosed during preventive examinations [2].

There are exophytic, endophytic, and mixed forms of laryngeal tumor growth. The exophytic form of growth has the appearance of a papilloma, papillary growths, or a large, lumpy formation on a broad base, growing into the lumen of the larynx. The borders of the tumor are clear, the infiltration of the underlying tissues is insignificant, and the course is favorable compared to other types of cancer. An endophytic tumor infiltrates and destroys tissues, while the mucous membrane can be slightly changed. The infiltrate has no clear boundaries, ulcerates, and early causes immobility of the affected half of the larynx. The mixed form of the tumor combines exophytic and endophytic growth. Exophytic cancer calculates slowly and forms metastases rarely and late. Endophytic forms of cancer are more aggressive, and they metastasize early and often [2].

The well-known induction heating procedure is used to efficiently heat objects without contact with them and without penetrating objects [1]. An indispensable material property of such objects is their high electrical conductivity, which, as a rule, is ensured by the manufacture of objects from ferromagnetic materials. The use of induction heating in medicine and other scientific and practical fields dealing with living biological tissues has an important limitation. Organic tissues do not have magnetic properties and have extremely low electrical conductivity. Therefore, direct induction heating directly to tissues is practically impossible [2].

Our study aims to create a laboratory unit for induction heating and assess how possible it is to use local induction heating in solving problems related to biotechnology and medicine.

The study is based on the assumption that controlled non-contact local heating of a selected small area of a significant array of living tissues can be carried out by placing a special applicator consisting of a polymer base and ferromagnetic particles inside organic tissues [3]. When analyzing scientific literature and research and technical patent documentation, we failed to find any analogs of the proposed method for induction heating of mixtures of a polymer with ferromagnetic materials [4].

The developed method can be applied, in particular, for local non-contact heating of selected fragments of frozen organic objects. This will help to carry out sampling to study the properties of a sample frozen for long-term storage without its complete thawing and/or destruction. Besides, the developed method can be used to create local intraoperative hyperthermia in combination with radiation therapy in the treatment of cancer using induction heating of a tissue-equivalent applicator [5-8].

Induction heating acts on the following types of tumors and tissues:

I. Epithelial tumors. (Benign: squamous cell papilloma, oxyphilic adenoma. Malignant: intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ), squamous cell carcinoma; squamous cell carcinoma; squamous cell non-keratinizing cancer; spindle cell squamous cell carcinoma; adenocarcinoma; adenoid cystic cancer; neuroendocrine cancer, mucoepidermoid cancer; undifferentiated cancer).

II. Soft tissue tumors (Benign: lipoma, hemangioma, leiomyoma, rhabdomyoma, granulosa cell tumors, neurofibroma, neurilemmoma (schwannoma), paraganglioma (chemodectoma). Malignant: fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma).

III. Tumors of bone and cartilage tissue. (Benign: chondroma. Malignant: chondrosarcoma).

IV. Tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues.

V. Tumors of mixed genesis.

VI. Secondary tumors.

VII. Unclassified tumors.

Tumor-like lesions. (1. Pseudoepithelial hyperplasia. 2. Epithelial anomalies: keratosis-hyperplasia (keratosis without atypia), dysplasia (keratosis with atypia) 3. Oncocytic metaplasia and hyperplasia. 4. Cysts 5. Intubation granuloma or contact ulcer 6. Vocal fold polyps: fibrous, vascular, hyalinized, myxoid. 7. Amyloid deposits. 8. Infectious granuloma 9. Plasma cell granuloma. 10. Stewart's granuloma 11. Wegener's granuloma. 12. Osteochondroplastic tracheopathy) [3, 4].

**Material and methods.** The developed method should allow uniform heating of the polymer applicator as a result of the absorption of the energy of the alternating electromagnetic field by ferromagnetic elements, which are evenly distributed in the body of the polymer applicator [9].

The materials for building the applicator included a mixture of a plastic polymer and a hardener. The plastic polymer was modified by adding finely dispersed ferromagnetic particles and thoroughly mixed. Since the further use of the polymer applicator will occur in

the field of biotechnology and medicine, the material for the manufacture of the applicator was Speedex putty silicone impression mass, well-established in dental practice [10].

The high-frequency current required for induction heating of the applicator was obtained in the course of experiments using a laboratory inverter, schematically shown in Figure 1. Its principle of operation is as follows. Two powerful field-effect transistors, functioning as the keys of the two arms of the power half-bridge, receive a rectified stabilized voltage from a powerful regulated mains electrical supply (laboratory autotransformer). The transistors open and close alternately by a signal applied to their gates from the driver. The switching frequency, and hence the current frequency, is determined by the driver pulse generator (PG). The inductor (60 mm long air coil for 10 turns with a diameter of 45 mm and a compensating capacitor connected in parallel) is connected to the bridge through a matching transformer (not shown in Figure 1). The resonant frequency of the inductor corresponds to the frequency of the PG due to the selection of the capacitance of the capacitor [11-13].

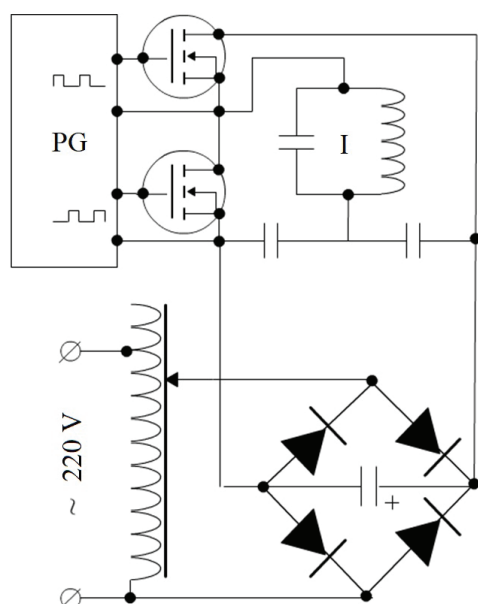


Fig. 1. Schematic diagram of the laboratory unit

In the course of the experimental study, heating by induction occurred in the frequency range of  $120 \pm 60$  kHz. Such a wide range is determined by the need to adjust the resonant inductor adequate to the specified parameters. Two important advantages of the selected frequency range should be pointed out. Firstly, a strong electromagnetic field in this range can be obtained using common electronic devices. Secondly, the field of this frequency range is hardly absorbed directly by organic substances, which

means that the tissues surrounding the applicator will not be exposed to excessive and unnecessary heating [14].

The power of the laboratory unit used to create an alternating magnetic field was calculated from the values of the voltage and current drawn from the electrical mains. The electronic part of the unit allows switching currents up to 1 kW. However, with an increase in power consumption (starting from 100 W), the need for additional forced cooling of the heating coil of the inductor increases. The experiments described below were carried out at two different powers (20 and 40 W), not requiring coil cooling [15].

To test the possibility of induction heating, we made samples of a polymer applicator of the approximately spherical shape of the same size and 20 mm in diameter. When making prototypes, a hole was formed in their central part for introducing a thermometer. The function of ferromagnetic fillers was performed by (1) a mixture of ultrafine powders of nickel (80%) and aluminum (20%) with a particle size of 10-100 nm, (2) steel balls with a diameter of 0.5-1 mm, as well as (3) reduced iron in the form of small turnings with a size of about  $0.1 \times 1 \times 3$  mm. The filler mass fraction varied in the range of 10-60%. The composition of samples with different filler mass fraction is presented in Table 1.

Without exception, all samples containing more than 50% filler were difficult to mold, and many of them had defects in the form of fractures. The least homogeneous samples were obtained by mixing the polymer base with iron turnings, the unevenness of the shape and size of the pieces of which made it difficult to uniformly distribute the filler. Even at mass fractions above 30%, many samples contained protruding elements of the iron turnings, which is unacceptable for medical use due to the possibility of injury to tissues adjacent to the heated applicator.

The use of steel balls as a ferromagnetic filler gave satisfactory uniformity to the finished samples in the absence of traumatic protrusions on the surface of the latter.

The highest degree of homogeneity of the finished samples was, as expected, observed when using ultrafine fillers.

**Results and discussion.** Let us calculate the physical parameters of the simplest model of the heated applicator. If, under the influence of induction heating, heat  $q_1$  is released inside the applicator per unit of time, while part of the heat  $q_2$  is emitted by the surface of the sample, then approximately we can assume that

$$q_2 = \sigma(T - T_0), \quad (1)$$

where  $T$  is the sample temperature;  $T_0$  is the ambient temperature;  $\sigma$  is a constant proportional to the surface area, identical for all samples. The excess of heat release over the loss of heat by the sample leads to an increase in the temperature of the latter:

$$q_1 - q_2 = (c_1 m_1 + c_2 m_2) \frac{dT}{dt}, \quad (2)$$

where  $c_1 = 0,5 \frac{J}{g \cdot K}$  and  $m_1$  are the specific heat and mass of the filler, respectively, and  $c_2 = 1,5 \frac{J}{g \cdot K}$  and  $m_2$  are the same values for the polymer base.

Table 1. Sample composition

Filler mass fraction, %	Filler weight, g	Polymer base weight, g	Sample volume, cm <sup>3</sup>
10	0.59	5.34	4.19
20	1.31	5.22	4.19
30	2.18	5.08	4.19
40	3.27	4.90	4.19
50	4.67	4.67	4.19
60	6.53	4.35	4.19

Expression (2), considering equality (1), is transformed into a differential equation of the form:

$$\frac{dT}{dt} + \alpha T = \beta \quad (3)$$

where  $\alpha = \frac{\sigma}{c_1 m_1 + c_2 m_2}$  and  $\beta = \frac{q_1}{c_1 m_1 + c_2 m_2} + \alpha T_0$ .

The solution to this equation is well known. Given the initial condition  $T(0) = T_0$ , it takes the form:

$$T = T_0 + \frac{q_1}{\sigma} (1 - \exp(-\alpha t)) \quad (4)$$

To establish the nature of the dependence of the efficiency of induction heat release  $q_1$  on the size of the filler particles, let us study a single spherical particle of radius  $R$ , located in an alternating uniform magnetic field  $B = B_m \cos \omega t$ . At the initial stage of calculations, it is advisable to consider the particle as a nonmagnetic conductor. This assumption will help to avoid complications, considering the violation of the uniformity of the magnetic field near the curved surface of the ferromagnet, and exclude from the calculations the work spent on remagnetization of the sample.

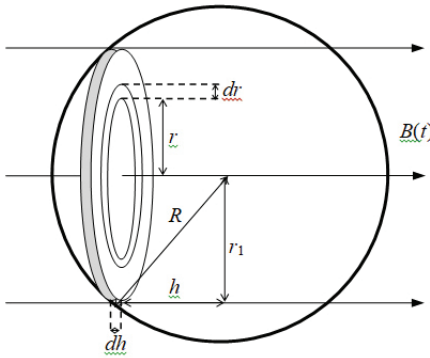


Fig. 2. Calculation of heat release in the sample

Let us split the ball into disks of variable radius  $r_1$ . Let us select one of such disks of thickness  $dh$  at a distance  $h$  from the center of the ball (Fig. 2). To calculate the amount of heat released in the volume of this disk per unit time, we select in it an annular segment of radius  $r$  and thickness  $dr$ . The electromotive force of the induction arising in this segment is directly proportional to the rate of change of the magnetic flux passing through it:

$$\varepsilon_i = -\frac{d\Phi}{dt} = \pi r^2 \omega B_m \sin \omega t \quad (5)$$

The intensity of the vortex electric field in the ring is described by the following expression:

$$E_i = \frac{\varepsilon_i}{2\pi r} = \frac{1}{2} r \omega B_m \sin \omega t \quad (6)$$

According to the Joule-Lenz law, the power of the heat released per unit volume of the conductor  $w = \frac{E^2}{\rho}$ . Therefore, for the heat released, on average, per unit time in the selected ring, we obtain:

$$dW = \langle w \rangle dV = \langle w \rangle \cdot 2\pi r \cdot dh \cdot dr = \frac{1}{4} \frac{\pi \omega^2 B_m^2}{\rho} dh \cdot r^3 dr \quad (7)$$

Expression (7) considers the mean value of the sine square  $\langle \sin^2 \omega t \rangle = \frac{1}{2}$  over the period.

The heat released per unit of time in the entire selected disk is obtained through integration:

$$dq = \int_0^{r_1} dW = \frac{1}{4} \frac{\pi \omega^2 B_m^2}{\rho} dh \int_0^{r_1} r^3 dr = \frac{1}{16} \frac{\pi \omega^2 B_m^2}{\rho} r_1^4 dh \quad (8)$$

Considering the obvious connection between  $r_1$  and  $h$  (Fig. 2), let us determine the amount of heat released in the volume of one ball:

$$q_0 = \frac{1}{16} \frac{\pi \omega^2 B_m^2}{\rho} \int_{-R}^R (R^2 - h^2)^2 dh = \frac{1}{15} \frac{\pi \omega^2 B_m^2}{\rho} R^5 \quad (9)$$

Thus, if we assume that all ferromagnetic particles are in the same conditions, for a sample with a volume of conducting particles  $V$ , the heat release will be:

$$q_1 = Nq_0 = \frac{3V}{4\pi R^3} q_0 = \frac{V}{20} \frac{\omega^2 B_m^2}{\rho} R^2 \quad (10)$$

Calculations indicate an increase in the efficiency of induction heating with an increase in the size of conductive particles. Formula (10) serves as an extremely rough and approximate estimate of the ongoing processes, since (1) the particles are considered as isolated, which excludes their mutual influence; (2) the particles are considered non-magnetic; (3) the skin effect that occurs when alternating current flows in a conductor is not considered. However, the theoretically substantiated position on the increase in the efficiency of induction heating with increasing particle size is also confirmed by the experimental data presented below.

Thus, at a power consumption of 20 W, the samples with the nanodispersed filler practically did not heat up. An increase in the power to 40 W led to noticeable heating only for samples with a mass fraction of a filler of 60%. This is explained by the formation of conglomerates of nanoparticles at their high concentration, which ensures their direct contact and thus increases their effective size.

The data obtained in experiments with samples containing a filler made of steel balls with a diameter of 0.5 mm heated at a power consumption of 20 W are shown in Figure 3. With such an inductor power, heating the samples to a hyperthermal temperature at ambient room temperature turned out to be possible only for samples with a mass fraction of a ferromagnetic material above 50%. Modeling parameters using formula (4):  $\sigma = 0.020$  W/K;  $q_1 = 0.150$  W for a 20% mass fraction,  $q_1 = 0.225$  W for a 40% mass fraction, and  $q_1 = 0.375$  W for a 60% mass fraction.

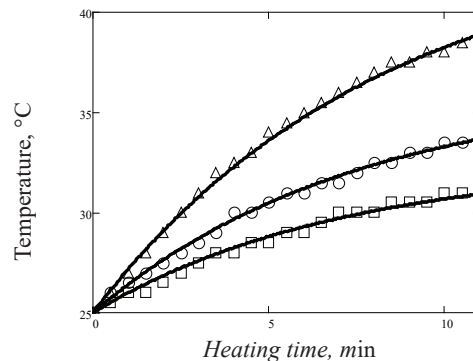


Fig. 3. Experimental results and their model approximation (solid lines). Heating power: 20 W. Filler: balls with a diameter of 0.5 mm: □: 20% mass fraction; ○: 40% mass fraction; Δ: 60% mass fraction

Table 2. Comparison of experimental and theoretical estimates for Figure 3

Filler mass fraction, %	$q_1$ values	
	Estimated from experimental data, W	Estimated using formula (10), W
20	0.150	0.150
40	0.225	0.374
60	0.375	0.748

The power of the generated heat does not increase in direct proportion to the increase in the mass of the filler, as, in theory, should follow from formula (10). A comparison of the  $q_1$  values obtained by approximating the experimental data with the values calculated using formula (10) is shown in Table 2.

The slower (in comparison with the theoretical prediction) increase in the thermal power is mainly due to the significant inhomogeneity of the magnetic field in the sample volume.

The data obtained in experiments with samples containing a filler made of steel balls 1 mm in diameter are shown in Figure 4.

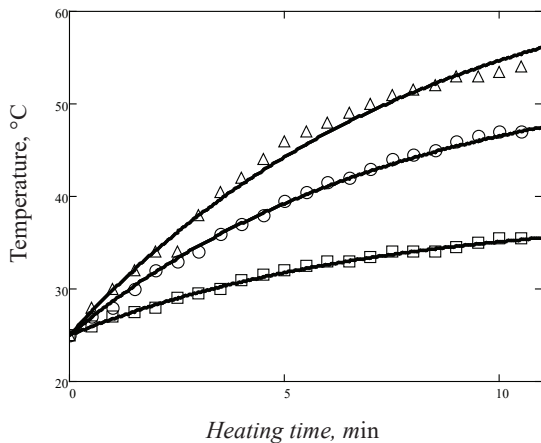


Fig. 4. Experimental results and their model approximation (solid lines). Heating power: 20 W. Filler: balls with a diameter of 1 mm: □: 20% mass fraction; ○: 40% mass fraction; △: 60% mass fraction

The results of the experiments indicate that when balls with a diameter of 1 mm are used as a filler, all prototypes with a mass fraction of balls exceeding 20% are steadily heated to a temperature above 40° C even at a power of 20 W. The simulation was carried out based on the parameter  $\sigma = 0.020$  W/K, as in the previous case.

Table 3 shows the  $q_1$  values obtained for samples containing a filler of balls with a diameter of 1 mm by approximating the experimental data with the values previously calculated using formula (10). The discrepancy has narrowed slightly, but the empirical data are still very far from those predicted using formula (10).

If we compare the data in Tables 2 and 3 from the point of view of the dependence of the thermal power on the particle size predicted using formula (10), we can find that the experimental results do not agree with the predicted. The ratios of the

Table 3. Comparison of experimental and theoretical estimates for Figure 4

Filler mass fraction, %	$q_1$ values	
	Estimated from experimental data, W	Estimated using formula (10), W
20	0.267	0.267
40	0.585	0.667
60	0.841	1.332

corresponding  $q_1$  values for balls with a diameter of 1 mm and 0.5 mm for three different mass fractions are 1.78, 2.6, and 2.24 (on average about 2.2), while the calculated value according to formula (10) should be exactly 4. This fits well with the above-stated judgment about the extremely evaluative nature of formula (10) derived based on several significant simplifications and assumptions. On the other hand, the nature of the dependencies revealed in the experiments is in qualitative agreement with the conclusions following from formula (10). A significant scatter of values may be initially conditioned by inaccuracy in tuning the oscillatory circuit of the inductor into resonance with the master oscillator. Even a slight detuning from resonance upon introducing samples with different ferromagnetic compositions can significantly change the current in the coil and, consequently, the magnetic field in the sample.

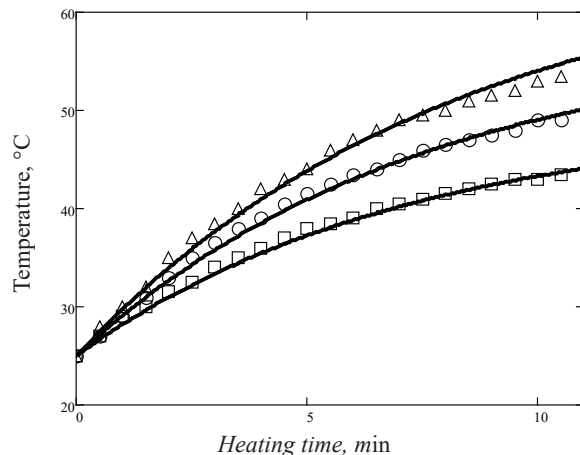


Fig. 5. Experimental results and their model approximation (solid lines). Heating power: 20 W. Filler: reduced iron turnings: □: 20% mass fraction; ○: 40% mass fraction; △: 60% mass fraction

The results of an experiment on heating samples with reduced iron turnings as a filler are shown in Figure 5. The data are generally similar to the previous series of experiments, but the curves obtained indicate that the nature of heating corresponds to the average effective size of particles, with a diameter slightly larger than 1 mm. Curve modeling parameters using formula (4) for Figure 5:  $\sigma = 0.020$  W/K;  $q_1 = 0.483$  W for a 20% mass fraction,  $q_1 = 1.058$  W for a 40% mass fraction, and  $q_1 = 1.521$  W for a 60% mass fraction.



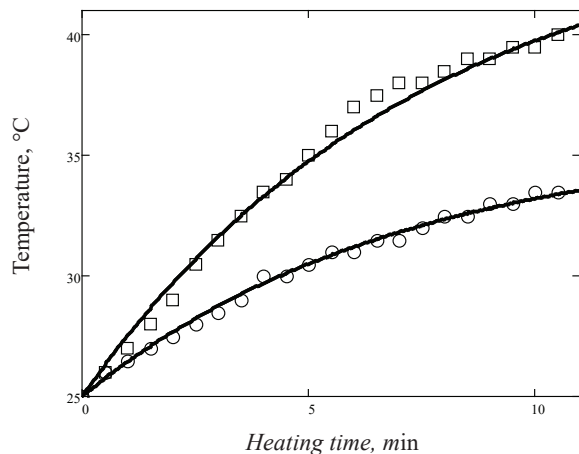


Fig. 6. Experimental results and their model approximation (solid lines). Filler: balls with a diameter of 0.5 mm; 40% mass fraction: □: heating power of 40 W; ○: heating power of 20 W

To verify the dependence of the thermal power  $q_1$  on the magnitude of the magnetic field, another series of experiments was organized at double power consumption. Figure 6 demonstrates the dependence of the temperatures of samples with a 40% filler mass fraction (balls with a diameter of 0.5 mm) on time for two powers consumed from the electrical mains. Curve modeling parameters using formula (4) for Figure 6:  $\sigma = 0.020$  W/K;  $q_1 = 0.225$  W for a heating power of 20 W and  $q_1 = 0.40$  W for a heating power of 40 W. In this case, the experimental values differ by almost two times, as expected following formula (10).

**Conclusion.** The results obtained fully prove the possibility of contactless induction heating of non-conductive materials, in particular biological tissues, to hyperthermic temperatures. Hyperthermic temperatures will act on intraepidermal laryngeal cancer, which usually develops against the background of atypical papillomas or pachydermia, while clear morphological signs of the transition of these processes to cancer in situ are often not found. Among malignant neoplasms of the larynx, squamous cell carcinoma is the main group (98%). Malignant non-epithelial tumors of the larynx occur in 0.5-2% of cases. Therefore, the effect of hyperthermic temperatures on epithelial tissues (skin and muscles) is most relevant [5].

We see the prospect of further development of studies in the chosen area in the development and creation of an automated control system and long-term maintenance of the temperature of heated samples at the target level. To do this, it is necessary to compare various methods for controlling the thermal power: control of the duty cycle of the master oscillator pulses, frequency shift near the resonant frequency, periodic on/off switching of the master oscillator, etc. Besides, it is necessary to develop a technique and technology for monitoring the uniformity of the sample temperature, which is especially important due to the complexity of using conductors in the induction heating zone. Finally, an important task for further studies is the development of different inductors for different applications. We assume that an open external inductor with a ferrite core may become the most probable model.

## REFERENCES

1. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. // *Lancet Oncol* 2002 Aug;3(8):487-97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00818-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00818-5)

2. Vasilchenko IL, Osintsev AM, Glushkov AN, Kolomiets SA, Polikarpov, A. F., Maitakov AL, Braginskii VI, et al. Sposob personalizirovannogo lecheniya mestnorasprostranennykh zlokachestvennykh novoobrazovaniy na osnove lokalnoi kontaktnoi gipertermii s ispolzovaniem individualnogo tkaneekvivalentnogo aplikatora [A method for personalized treatment of locally advanced. Russia; RU 2565810, 2015.

3. Vasilchenko IL, Osintsev AM, Kolomiets SA. Metod personalizirovannoi kontaktnoi gipertermii zlokachestvennykh opukholei na osnove induktsionnogo nagreva aplikatora vikhrevymi tokami submegagertsovogo diapazona v sochetanii s kontaktnoi luchevoi terapii [The method of personalized contact hyperthermia of malignant tumors based on induction heating of the applicator with eddy currents of the sub-MHz range in combination with contact radiation therapy]. *Meditcina v Kuzbasse* 2015;14(1): 21-26.

4. Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. // *Int J Hyperthermia* 2014;30(8):531-539. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.968640>

5. Gao, Sh., Zheng, M., Ren, X., Tang, Ya. and Liang, X. Local hyperthermia in head and neck cancer: mechanism, application and advance. // *Oncotarget* 2016;7:57367-78. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10350>

6. Ryan TP, Hartov A, Colacchio TA, Coughlin CT, Stafford JH, Hoopes PJ. Analysis and testing of a concentric ring applicator for ultrasound hyperthermia with clinical results. // *Int J Hyperthermia* 1991;7(4):587-603. <https://doi.org/10.3109/02656739109034971>

7. Ito, K, Saito K. Development of microwave antennas for thermal therapy. // *Curr Pharmaceutic Design* 2011;17(22): 2360-6. <https://doi.org/10.2174/138161211797052538>

8. Bardati F, Tognolatti P. Hyperthermia phased arrays pre-treatment evaluation. // *Int J Hyperthermia* 2016;32(8):911-922. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1219393>

9. Stauffer PR, Diederich CJ, Seegenschmiedt MH. Interstitial heating technologies, In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC. (ed.). *Thermoradiotherapy and thermochemotherapy: Vol. 1, biology, physiology and physics*, pp. 279-320. Berlin, New York: Springer-Verlag; 1995.

10. Johannsen M., Thiesen B., Wust P, Jordan, A. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. // *Int J Hyperthermia* 2010;26(8):790-5. <https://doi.org/10.3109/02656731003745740>

11. Ivkov R. Magnetic nanoparticle hyperthermia: A new frontier in biology and medicine? *Int. J. Hyperthermia* 2013;29(8):703-5. <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.857434>

12. Huang X, Qian W, El-Sayed IH, El-Sayed MA. The potential use of the enhanced nonlinear properties of gold nanospheres in photothermal cancer therapy. // *LMS* 2007;39(9):747-53. <https://doi.org/10.1002/lsm.20577>

13. Vasilchenko IL, Vinogradov VM, Pastushenko DA, Osintsev AM, Maitakov AL, Rynk VV, Vasilchenko NV. Ispolzovanie lokalnogo induktsionnogo nagreva v lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy [The use of local induction heating in the treatment of malignant neoplasms]. *Voprosy onkologii* 2013;59(2):84-9.

14. Stauffer PR, Vasilchenko IL, Osintsev AM, Rodrigues DB, Bar-Ad V, Hurwitz MD, Kolomiets SA. Tumor bed brachytherapy for locally advanced laryngeal cancer: a feasibility assessment of combination with ferromagnetic hyperthermia. // *Biomed Phys Eng Express* 2016;2(5):055002. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/2/5/055002>

15. Stauffer PR, Cetas TC, Jones RC. Magnetic induction heating of ferromagnetic implants for inducing localized hyperthermia in deep-seated tumors. // IEEE Transactions Biomed Engineer 1984;31(2):235-51. <https://doi.org/10.1109/TBME.1984.325334>

## SUMMARY

### IMPACT OF NON-CONTACT ELECTROMAGNETIC RADIATION ON LIVING ORGANS AND TISSUES

<sup>1</sup>Prosekov A., <sup>2,4</sup>Vasilchenko I., <sup>2</sup>Osintsev A., <sup>3</sup>Braginsky V., <sup>2</sup>Gromov E., <sup>2</sup>Vasilchenko N.

*Kemerovo State University, Institute of Food Science and Technology, <sup>1</sup>Department of Bionanotechnology; <sup>2</sup>Department of General and Experimental Physics; <sup>3</sup>Department of Automation of Production Processes and ICS; <sup>4</sup> State budgetary institution of health care Regional Clinical Oncological Dispensary, Oncology Department No. 3 (Head and Neck Tumors), Kemerovo, Russia*

This study aims to create a laboratory unit for induction heating and assess how possible it is to use local induction heating in solving problems related to biotechnology and medicine. This article contains a description of a method for non-contact local hyperthermal heating of biological tissues using inductive electromagnetic radiation. The method is based on the introduction of a composite material consisting of a polymer base and incorporated ferromagnetic particles into living tissues. The authors present a simplified mathematical model of physical processes occurring during the heating of a polymer sample-implant. The results of mathematical modeling are further used to approximate the data obtained in experiments on a specially built laboratory unit.

The materials for building the applicator included a mixture of a plastic polymer and a hardener. The plastic polymer was modified by adding finely dispersed ferromagnetic particles and thoroughly mixed. Since the further use of the polymer applicator will occur in the field of biotechnology and medicine, the material for the manufacture of the applicator was Speedex putty silicone impression mass.

The authors have calculated the physical parameters of the simplest model of the heated applicator. The nature of the dependence of the efficiency of induction heat release has been established. An increase in the efficiency of induction heating with an increase in the size of electrically conductive particles has been proven. Another series of experiments has been organized with double power consumption.

The authors see the prospect of further development of studies in the chosen area in the development and creation of an automated control system and long-term maintenance of the temperature of heated samples at the target level. To do this, it is necessary to compare various methods for controlling the thermal power: control of the duty cycle of the master oscillator pulses, frequency shift near the resonant frequency, periodic on/off switching of the master oscillator, etc. Besides, it is necessary to develop a technique and technology for monitoring the uniformity of the sample temperature, which is especially important due to the complexity of using conductors in the induction heating zone. Finally, an important task for further studies is the development of different inductors for different applications. The authors assume that an open external inductor with a ferrite core may become the most probable model.

**Keywords:** induction heating, hyperthermia, polymer matrix, ferromagnetic filler.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗДЕЙСТВИЕ БЕСКОНТАКТНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЖИВЫЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ

<sup>1</sup>Просеков А.Ю., <sup>2,4</sup>Васильченко И.И., <sup>2</sup>Осинцев А.М., <sup>3</sup>Брагинский В.И., <sup>2</sup>Громов Е.С., <sup>2</sup>Васильченко Н.В.

*Кемеровский государственный университет, Институт пищевых наук и технологий, <sup>1</sup>кафедра бионанотехнологий, <sup>2</sup>кафедра общей и экспериментальной физики, <sup>3</sup>кафедра автоматизации производственных процессов и АСУ; <sup>4</sup>ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», онкологическое отделение №3 (опухоль головы и шеи), РФ*

Цель исследования - создать лабораторную установку для индукционного нагрева и оценить возможность применения локального индукционного нагрева при решении задач биотехнологии и медицины.

Представлено описание способа бесконтактного локального гипертермического разогрева биологических тканей с помощью индукционного электромагнитного излучения. Способ основан на внедрении в живые ткани композитного материала, состоящего из полимерной основы и инкорпорированных в неё ферромагнитных частиц. Представлена упрощенная математическая модель физических процессов, происходящих в ходе нагрева полимерного образца-имплантата. Результаты математического моделирования в дальнейшем используются для аппроксимации данных, полученных в экспериментах на специально созданной лабораторной установке.

Материал для создания аппликатора включал смесь пластичного полимера и отвердителя. Пластичный полимер модифицирован посредством добавления мелкодисперсных ферромагнитных частиц и тщательно перемешан. Поскольку дальнейшее использование полимерного аппликатора планируется в сфере биотехнологии и медицины, материалом для изготовления аппликатора послужила силиконовая слепочная масса Speedex putty.

Рассчитаны физические параметры простейшей модели нагреваемого аппликатора. Установлен характер зависимости эффективности индукционного тепловыделения. Доказано повышение эффективности индукционного нагрева с ростом размеров электропроводных частиц. Организована ещё одна серия экспериментов — при двойной потребляемой мощности.

Перспектива последующего развития исследований в выбранной области представляется в разработке и создании автоматизированной системы контроля и длительного поддержания температуры разогреваемых образцов на целевом уровне. Для этого необходимо сравнить различные методики управления тепловой мощностью: управление скважностью импульсов задающего генератора, смещение частоты вблизи резонансной, периодическое включение/выключение задающего генератора. Необходимо разработать методику и технологию контроля однородности температуры образца, что является особенно значимым в силу сложности применения проводников в зоне индукционного нагрева. Значимой задачей дальнейших исследований является разработка различных индукторов для разных вариантов их использования. Авторы предполагают, что наиболее вероятной моделью может стать открытый внешний индуктор с ферритовым сердечником.

რეზიუმე

უკონტაქტო ელექტრომაგნიტური გამოსხივების მოქმედება ცოცხალ ორგანიზმებსა და ქსოვილებზე

<sup>1</sup>ა.პროსკოვი, <sup>2</sup>ა.ვასილენკო, <sup>2</sup>ა.ოსინცევი, <sup>3</sup>ვ.ბრაგინსკი, <sup>2</sup>ე.გრომოვა, <sup>2</sup>ნ.ვასილენკო

კემეროვოს სახელმწიფო უნივერსიტეტი, კვების მეცნიერებებისა და ტექნოლოგიების ინსტიტუტი, ბიონანოტექნოლოგიების კათედრა, <sup>2</sup>ზოგადი და ექსპერიმენტული ფიზიკის კათედრა, <sup>3</sup>საწარმოო პროცესების ავტომატიზაციის კათედრა, <sup>4</sup>საოლქო კლინიკური ონკოლოგიის დისპანსერი, №3 ონკოლოგიური განყოფილება (თავის და კისრის სიმსივნეები), რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლაბორატორიული მოწყობილობის შექმნა ინდუქციური გახურებისათვის და ლოკალური ინდუქციური გახურების გამოყენების შესაძლებლობის შეფასება ბიოტექნოლოგიური და სამედიცინო ამოცანების გადაჭრის მიზნით.

აღწერილია ინდუქციური ელექტრომაგნიტური გამოსხივების საშუალებით ბიოლოგიური ქსოვილების უკონტაქტო ლოკალური ჰიპერთერმიული გახურების ხერხი. იგი ეფუძნება ცოცხალ ქსოვილებში კომპოზიტური მასალის ჩანერგვას, რომელიც შედგება პოლიმერული ბაზისა და მასში ინკორპორირებული ფერომაგნიტური ნაწილაკებისაგან.

წარმოდგენილია პოლიმერული ნიმუში-იმპლანტანტის გახურებისას მიმდინარე ფიზიკური პროცესების გამარტივებული მათემატიკური მოდელი. მათემატი-

კური მოდელირების შედეგები მომავალში შეიძლება გამოყენებული იყოს ექსპერიმენტულად მიღებული მონაცემების აპროქსიმაციისათვის სპეციალურად შექმნილ ლაბორატორიულ მოწყობილობაზე.

მასალა აპლიკატორის შექმნისათვის შეიცავდა პლასტიკური პოლიმერის და გამამყარებელის ნაერთს. პლასტიკური პოლიმერი მოდიფიცირებულია წვრილდისპერსული ფერომაგნიტური ნაწილაკების დამატებით და გულდასმითაა შერეული. ვინაიდან იგეგმება პოლიმერული აპლიკატორის გამოყენება ბიოტექნოლოგიასა და მედიცინაში, აპლიკატორის დასამზადებლად გამოყენებულია სილიკონის ანაბეჭდის მასალა Speedex putty. გამოთვლილია აპლიკატორის უმარტივესი მოდელის ფიზიკური პარამეტრები. დადგენილია ინდუქციური სითბოს გამოყოფის ეფექტურობის დამოკიდებულების ხასიათი. დამტკიცებულია ინდუქციური გახურების ეფექტურობის ამაღლება ელექტროგამტარი ნაწილაკების ზომების ზრდის კვალბაზე. ჩატარდა ექსპერიმენტების კიდევ ერთი სერია – გაორმაგებული მოხმარებული სიმძლავრით.

კვლევების შემდგომი განვითარების პერსპექტივა მდგომარეობს გამახურებელი ნიმუშების ტემპერატურის სამიზნე დონეზე ხანგრძლივად შენარჩუნებისა და კონტროლის ავტომატიზებული სისტემის შემუშავებასა და შექმნაში. ამისათვის აუცილებელია სითბური სიმძლავრის მართვის სხვადასხვა მეთოდის შედარება. შემდგომი კვლევებისათვის მნიშვნელოვანია სხვადასხვა ინდუქტორის შემუშავება მათი გამოყენების სხვადასხვა ვარიანტისათვის. ავტორები ვარაუდობენ, რომ ყველაზე მისაღებ მოდელს შეიძლება წარმოადგენდეს ღია გარე ინდუქტორი ფერიტული გულანით.

IN SILICO PROFILING OF THE NEW ALLOSTERIC MODULATOR OF AMPA RECEPTORS

<sup>1</sup>Brkich G., <sup>1</sup>Pyatigorskaya N., <sup>1</sup>Zyryanov O., <sup>1</sup>Melnikova T., <sup>2</sup>Tuaeva N.

<sup>1</sup>I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

<sup>2</sup>Serbsky Institute for General and Forensic Psychiatry, Moscow, Russian Federation

The modern computer-aided technologies (bioinformatics, chemoinformatics, molecular modeling) are now widely used in drug discovery and development. Compound TCT-9 was engineered as a positive modulator of AMPA glutamate receptors [1]. In accordance with the accepted scheme of studying potential pharmaceutical substances, an experimental assessment of the binding of the compound to the target was carried out at early stages in development process. Physiological studies have shown high positive modulatory activity of the compound with respect to AMPA receptors in in vitro tests conducted by the

electrophysiological patch-clamp technique [2]. The testing of the TCT-9 using a model of freezing behavior in mice revealed a cognitive stimulating effect, which is characteristic of drugs aimed at enhancing the synaptic AMPA-mediated response [3]. The drug under development, based on TCT-9, is intended for the treatment of cognitive impairment in case of brain damage [4].

Currently pharmacological investigations during the drug development process include secondary pharmacodynamic studies [5]. Identification of molecular targets and elicitation of off-target effects at the early stage of preclinical studies makes it pos-

sible to determine the activity profile and thus differentiate the indications for the administration of drugs in the patient groups. In addition, the ability of a drug to affect targets not directly related to the claimed therapeutic activity may be associated with the development of side effects and, accordingly, safety. The requirement to evaluate secondary pharmacodynamic effects is reflected in the documents regulating the drug development [5]. In practice, it is not feasible to investigate the pharmaceutical agent's action against thousands of known molecular targets [6].

To find the most probable biological activities of the new modulator of AMPA receptors TCT-9, which should be experimentally evaluated, *in silico* studies of potential molecular targets, signaling regulatory pathways, and pharmacological effects are necessary. Biological activity spectra were predicted by applying the computer program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), which estimates probabilities for several thousand biological activities [7]. Using computer program PharmaExpert [8], we estimated the relationships between the actions of the TCT-9 on the targets and induced pharmacological effects.

The aim of this study is to investigate the computer-aided prediction of pharmacological activity and mechanisms of action of TCT-9.

The relationships between glutamate signaling and synaptic plasticity, involvement neuroplasticity network and associated intracellular cascades induced by AMPA receptors activation and corresponding pharmacological responses are out of the scope of the present paper. The paper is devoted to the detection of the secondary targets and possible therapeutic applications related to them.

**Material and methods.** The first version of the computer program PASS was developed more than thirty years ago as a computational tool that must determine the most promising assays for chemical compounds synthesized by USSR institutions [9]. The main idea was to predict the probable biological activities based on the structure-activity relationships for the training set containing the data on known biologically active compounds. As an input, a new compound structure is used, that allows applying PASS to the virtual molecules before their synthesis. Its algorithm was permanently advanced, and the training set was updated; thus, the number of compounds in the training set increased from about 10,000 in 1989 to more than one million in 2019. In this period, the average accuracy of prediction estimated in leave-one-out cross-validation increased from 0.74 to 0.96 [7].

In this study, we used PASS version 2019 that estimates the probabilities for more than seven thousand biological activities, including 506 therapeutic effects and 4,263 mechanisms of action. PASS algorithm [10,11] is based on the "Three Whales": (1) qualitative representation of biological activity ("active"/"inactive") allows the integration of heterogeneous structure-activity data in a single training set; MNA (Multilevel Neighborhoods of Atoms) structural descriptors reflect the essential features of the ligand-target interaction [12] while the modified Bayesian algorithm provides the robust estimations despite the incompleteness of the training set [13].

As the input data, PASS uses the structural formula's informa-

tion, presented as a MOL or SDF files for the analyzed structure [14]. As an output, the user gets the list of predicted biological activities with estimates of probabilities  $P_a$  belonging to the class of "actives" and  $P_i$  belonging to the class of "inactives". Probabilities  $P_a$  and  $P_i$  may be also interpreted as the estimates of probabilities of errors of the first and second kinds, respectively. Both probabilities varied from zero to one; the higher is  $P_a$  values, the higher is the chance to confirm the predicted activity by the experiment, and the higher is the similarity of the analyzed compound to the compounds included in the training set. Usually, researcher aims to discover new biological activities for the studied chemical class. Thus, by default, all activities that PASS predicts with  $P_a > P_i$  are considered probable. However, depending on the task, a researcher may vary the cutoff defined by  $(P_a - P_i)$  values [10,11].

PASS predictions are limited by the chemical-biological space covered by the compounds from the training set [15]. The biological side is limited by the list of predictable activities, which is permanently expanded: PASS 2019 covers 8,054 biological activities. However, only 5,066 are included in the "recommended list" (activities that may be predicted with the best accuracy). From the chemical viewpoint, predictions could be obtained only for the molecules corresponding to the following requirements: (1) each atom is denoted by the symbol of the corresponding element from the periodic table; (2) each chemical bond is a covalent single, double, or triple bond; (3) the structure contains at least three carbon atoms; (4) the structure has a single-component; (5) the net charge of the molecule is zero; (6) the molecular weight of the compound is less than 1250 Da [7].

Since 1999 PASS predictions may be obtained using PASS Online web-service via the Internet [16,17]. Several hundred studies performed by PASS Online users are confirmed the predictions by the experiments; in part, these publications were overviewed in [11].

**Results and discussion.** TCT-9 structural formula (Fig. 1) and the PASS predicted secondary pharmacological effects and mechanisms of action with  $P_a > 0.3$  are given below (Table 1).

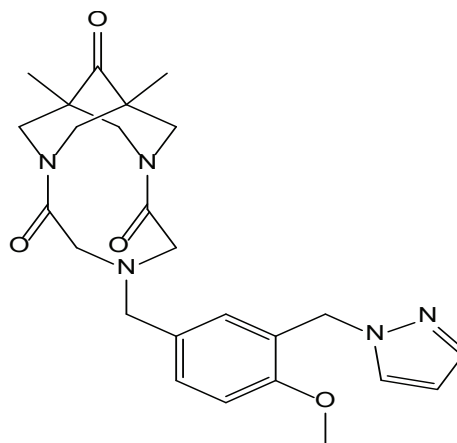


Fig. 1. 6-[4-methoxy-3-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)benzyl]-1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo[7.3.1.1]tetradecane-4,8,12-trione (TCT-9) structural formula

Table 1. Activity indicators  $P_a$  and  $P_i$

$P_a$	$P_i$	Activity
0.603	0.009	Polarisation stimulant
0.470	0.095	Estrogen-related receptor alpha agonist
0.375	0.077	Bile salt export pump inhibitor
0.340	0.093	Autoimmune disorders treatment

As one may see from these results, only four biological activities are predicted with  $P_a > 0.3$ ; thus, the TCT-9 molecule has a relatively small similarity with the structures of the PASS 2019 training set.

Let us consider in detail the top two predictions:

- Polarization stimulant
- Estrogen-related receptor alpha agonist (estrogen-related receptor alpha ERR- $\alpha$  is synonymous with steroid hormone receptor ERR1).

It can be expected that a substance stimulating the restoration of a polarized state on the cell membrane (negative inside with respect to the outside) after depolarization is able to modify the efficiency of synaptic transmission in excitable tissues. Changes in membrane potential provide transitions of ion channels from open to closed state and back. It is associated with a change in the membrane permeability, the appearance of transmembrane ion currents, followed by the restoration of the initial membrane charge. Really the TCT-9 is designed as a positive modulator of the AMPA receptor (a subtype of ionotropic glutamate receptors capable of passing positively charged ions). It is known that the opening of the AMPA receptor ion channel contributes to the integration of nerve messages. Ionic current induced by the binding of the ligand to the receptor followed by depolarization of the postsynaptic membrane modulates physiological responses. With significant depolarization of the cell membrane the channel is inactivated. Under the action of an agonist, AMPA receptor rather quickly passes into a desensitized state, which is characterized by the inability of the receptor to return to an activated (open ion channel) state, despite the presence of an agonist. The physiological effect of positive modulators is associated with inhibition of the process of transition of the receptor into a desensitized state and, as an outcome, an increase in the time of the active state of the receptor. The TCT-9 was designed using the structure of two subunits of the glutamate-binding domains of the AMPA receptor (Protein Data Base code 3KG2) [18]. Electrophysiological experiments have shown the effect of the TCT-9 on the desensitization and deactivation of receptors [2]. Allosteric binding of TCT-9 to glutamate receptors of the AMPA type increases the amplitude and decay time of responses to glutamate. It can be supposed that the ability of the TCT-9 to affect the membrane polarization contributes to the process of glutamatergic transmission. The potentiation of synaptic transmission is observed under the combined activation at the single glutamatergic synaptic input of a neuron and polarization of the neuron membrane [19]. The affinity of the TCT-9 to AMPA receptors and the ability to impact on both deactivation and desensitization provides the effect of the compound on the synaptic transmission and, as a result, neuronal plasticity, stimulation of memory formation processes and improvement of cognitive functions.

The mentioned properties of the TCT-9 allow one to consider the compound as a promising nootropic drug.

With regard to possible secondary pharmacodynamic effects the computer program PASS found out that TCT-9 exhibits agonism towards the nuclear receptor for steroid hormone 1 - ERR1:  $P_a$  0,470/  $P_i$  0,095. The analysis of the relationship between the predicted by PASS effects on the targets and induced pharmacological effects was carried out using the computer program PharmaExpert [8], which contains data on more than 12,000 established relationships between pharmacotherapeutic effects and the mechanisms of action. PharmaExpert has displayed that the agonism of TCT-9 regarding ERR1 (synonymous with estrogen-related receptor alpha, ERR- $\alpha$ ) is realized in the following signaling pathways:

- nuclear receptor transcription pathway
- PPARA activates gene expression
- transcriptional activation of mitochondrial biogenesis.

Indeed, ERR1 as a nuclear receptor is involved in the regulation of transcriptional processes. It is able to bind to the ERRE enhancer element containing 5'-TNAAGGTCA-3' and acts as a promoter. However, full ERR1 activity requires binding to a transcriptional co-activator PGC-1-alpha (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PPAR-gamma coactivator 1-alpha, PPARGC-1-alpha) [20]. It is known that the ERR1alpha/PGC1alpha complex is a regulator of energy metabolism and mitochondrial biogenesis. The study [21] showed its role in the regulation of the oxygen capacity of skeletal muscles. During the transcriptional activation of mitochondrial biogenesis, PGC-1-alpha does not bind directly to DNA, but interacts with a number of other transcriptional molecules: nuclear respiratory factors (nuclear respiratory factor NRF1 and NRF2). NRF1 and NRF2 together with PGC-1-alpha activate the mitochondrial transcription factors TFAM, TFB2M, TFB1M, MTRF1 [22] and the import of target proteins into the mitochondrial reticulum. It is obvious that possible pharmacological results of the activation of mitochondrial biogenesis include the actoprotective, antihypoxic, anti-ischemic action of the compound that binds to ERR1. The listed effects of ERR1 modulators are described in literature [23]. The authors [24] note the role of the TFAM gene and, accordingly, the mitochondrial transcription factor A, which activates transcription and is involved in mitochondrial DNA replication.

TFAM is activated via NRF1 and corresponds to cell nucleus receptors activated by the peroxisome proliferator upon triggering mitochondrial gene transcription and mitochondrial DNA replication.

The PharmaExpert program indicates a possible activation of the PPARA gene encoding the Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ). As follows from Figure 2, the activation of ERR1 upon binding to the transcriptional co-activator PPAR-gamma coactivator 1-alpha stimulates PPARA and, accordingly, the expression of PPAR $\alpha$ . PPAR $\alpha$  is a type 2 nuclear receptor. PPARA is directly involved in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, an enzyme that regulates the rate of biosynthesis of cholesterol and nonsteroidal isoprenoids. PPAR $\alpha$  - receptor for lipid-lowering agents and fatty acids regulates peroxisomal oxidation of fatty acids and lipid metabolism. It is activated by endogenous oleylethanolamide and is involved in the regulation of satiety. The synthetic PPAR $\alpha$  agonists include fibrates, known drugs for the treatment of dyslipidemias. PharmaExpert has predicted the antidiabetic and antihyperlipidemic therapeutic effects of TCT-9 in relation to PPARA. In addition, compound may be beneficial in modifying the pathophysiology of Alzheimer's disease by the involvement of a nuclear receptor. The effect of estrogen receptors on synaptic plasticity in neurodegenerative diseases is well known [25]. There is a crosstalk between nuclear receptor ERR1 and estrogen receptors at various levels, they are both interfere with each other and share their target genes, coregulatory proteins, ligands and binding sites [26]. ERR1 can actively influence the estrogen response, and therefore ERR1 modulators are considered as a means of pharmacological regulation of estrogen status [27]. So PharmaExpert program associates the therapeutic potential for Alzheimer's disease with the TCT-9 agonism toward ERR1 and the following activation of nuclear receptors. Taking into account the proven properties of the TCT-9 to affect AMPA receptor response, the value of modulation of glutamatergic

transmission in neurodegenerative diseases, as well as the predicted agonism of the molecule to the ERR1, it is advisable experimentally evaluate the binding of TCT-9 to this target and to test its pharmacological action in an animal model of Alzheimer's disease. The rationality of testing the therapeutic potential of the TCT-9 in relation to Alzheimer's disease is also due to the information about the prospects of modulating the PPARα response in the treatment of this pathology [28,29]. In addition, according to the literature, PPAR agonists suppress inflammation in the central nervous system [30,31].

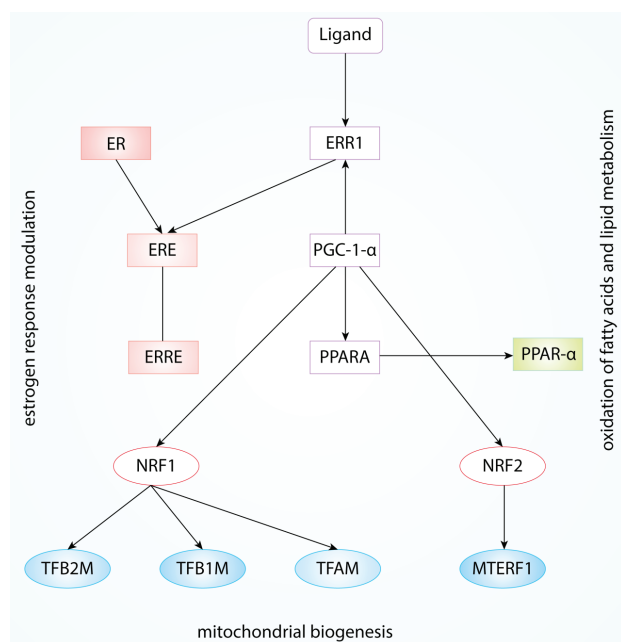


Fig. 2. Involvement of the steroid hormone receptor ERR1 in the processes of mitochondrial biogenesis, lipid metabolism and modulation of the estrogen response

ERR1 - steroid hormone receptor; ERE - estrogen-related response element; ERRE - estrogen-related receptor response element; ER - estrogen receptor; PPARα - gene encodes Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα); PGC-1-α - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; NRF1, NRF2 - nuclear respiratory factors; TFB2M, TFB1M, TFAM, MTRF1 - mitochondrial transcription factors

Following Fig. 2, ERR1 interacts with transcriptional co-activators: the cell nucleus receptor PGC-1-alpha, as well as the enhancer estrogen-binding response element ERE and its receptor ERRE. The nuclear factors NRF1 and NRF2 are involved in the process of transcriptional activation, followed by stimulation of the mitochondrial transcription factors TFB2M, TFB1M, TFAM, MTRF1 [22]. Acceptance of PGC-1-alpha provides PPARα production [32]. The affinity of the TCT-9 for the nuclear receptor ERR1 following involvement of the PPARα response and signaling pathways of mitochondrial biogenesis is the basis for evaluating the antihypoxic, anti-ischemic, actoprotective, antidiabetic, and antihyperlipidemic effects of the TCT-9.

The ability of synthetic ERR1 agonists to improve the uptake of glucose and fatty acids by muscle cells has been shown [33]. Compounds interacting with ERR1 stabilized the active conformation of the receptor and increased its transcriptional activity. So, the modulators of ERR1 are considered as means of correction of metabolic disorders, including obesity and diabetes.

**Conclusion.** In silico study has expanded the range of possible pharmacodynamic characteristics of the new allosteric modulator of AMPA receptors. The prediction results are the basis for the experimental verification of the binding of TCT-9 to the steroid hormone receptor ERR1 and the following study of the drug activity in animal models of diseases.

The pharmacological profiling of the TCT-9 as ERR1 modulator determines its potential as an antihypoxic, actoprotective, antidiabetic, and antihyperlipidemic agent.

At the same time, the compound properties as a modulator of AMPA- and ERR1- receptors determine the appropriateness of testing TCT-9 in animal models of neurodegenerative diseases.

The experimental studies might reveal the internal capabilities of the drug being developed and expand the range of indications for its use in neurological and geriatric practice (Alzheimer's disease) and, perhaps, in sports medicine as an antihypoxic and actoprotective agent. The antidiabetic and antihyperlipidemic therapeutic effects predicted by the PharmaExpert program allow the consideration of TCT-9 as a potential corrector of carbohydrate and lipid metabolism disorders, however that requires experimental confirmation.

**Financing.** The reported study was funded by RFBR according to the research project № 20-315-90034.

## REFERENCES

- Brkich, G.E.; Pyatigorskaya, N.V.; Demina, N.B.; Bakhrushina, E.O.; Lavrov, M.I. Development of the composition and technology for the production of encapsulated drugs based on 3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonane. // Periodico Tche Quimica. 2020, 17, 502-512.
- Lavrov, M.I.; Karlov, D.S.; Palyulin, V.A.; Grigoriev, V.V.; Zapolskiy, M.E.; Brkich G.E., et al. Novel positive allosteric modulator of AMPA-receptors based on tricyclic scaffold. // Mendeleev Communications. 2018, 28 (3), 311-313.
- Arai, A. C.; Kessler, M. Pharmacology of Ampakine Modulators: From AMPA Receptors to Synapses and Behavior. // Current Drug Targets. 2007,8 (5), 583-602.
- Brkich, G.E.; Pyatigorskaya, N.V.; Svistunov A.A.; Krasnyuk I.I.; Demina, N.B.; Zyryanov O.A.; Lavrov, M.I.; Palyulin, V.A.; Zapolskiy, M.E. Pharmaceutical composition in form of capsules, having nootropic action. R.U. Patent 2,725,632, 03 July 2020.
- Anon. ICH S7A: Note for Guidance on Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. 2000.
- Poroikov, V.V. Computer-aided drug design: from discovery of novel pharmaceutical agents to systems pharmacology. Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry 2020 Jan; 66(1):30-41.
- Poroikov, V.V.; Filimonov, D.A.; Glorizova, T.A.; Lagunin, A.A.; Druzhilovskiy, D.S.; Rudik, A.V.; Stolbov, L.A.; Dmitriev, A.V.; Tarasova, O.A.; Ivanov, S.M.; Pogodin, P.V. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations. Russian Chemical Bulletin, 2019, 68 (12), 2143-2154.
- Lagunin, A.A.; Goel, R.K.; Gawande, D.Y.; Pahwa, P.; Glorizova, T.A.; Dmitriev, A.V.; Ivanov, S.M.; Rudik, A.V.; Konova, V.I.; Pogodin, P.V.; Druzhilovsky, D.S.; Poroikov, V.V. Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: a critical review. Natural Product Reports, 2014, 31 (11), 1585-1611.
- Буров Ю.В., Корольченко Л.В., Пороиков В.В. Бюлл. Всесоюз. научн. центра по безопасн. биол. активн. веществ, 1990; 1: 4-25

10. Filimonov, D.A.; Poroikov, V.V. Probabilistic approach in activity prediction. In: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. Eds. Alexandre Varnek and Alexander Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. p.182-216.
11. Filimonov, D.A.; Lagunin, A.A.; Glorizova, T.A.; Rudik, A.V.; Druzhilovskii, D.S.; Pogodin, P.V.; Poroikov, V.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, 50 (3), 444-457.
12. Filimonov, D.; Poroikov, V.; Borodina, Yu.; Glorizova, T. Chemical Similarity Assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1999, 39 (4), 666-670.
13. Poroikov, V.V.; Filimonov, D.A.; Borodina, Yu. V.; Lagunin, A.A.; Kos, A. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.*, 2000, 40 (6), p. 1349-1355.
14. Dalby, A.; Nourse, J.G.; Hounshell, W.D.; Gushurst, A.K.I.; Grier, D.L.; Leland, B.A.; Laufer J. Description of several chemical structure file formats used by computer programs developed at Molecular Design Limited // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1992, 32, 244-255.
15. Filimonov, D.A.; Druzhilovskiy, D.S.; Lagunin, A.A.; Glorizova, T.A.; Rudik, A.V.; Dmitriev, A.V.; Pogodin, P.V.; Poroikov, V.V. Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations. // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 2018, 1 (1), e00004. DOI: 10.18097/bmcr00004
16. Lagunin, A.; Stepanchikova, A.; Filimonov, D.; Poroikov, V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. // *Bioinformatics*, 2000, 16 (8), 747-748.
17. PASS Online. Available online: <http://www.way2drug.com/passonline/>
18. Protein Data Bank. Available online: <https://www.rcsb.org>.
19. Базян А.С. Молекулярно-нейрохимические и нейрофизиологические механизмы пластичности: реализация поведения, обучение, консолидация, хранение и воспроизведение памяти // *Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44. – № 4. – С. 3-23.*
20. Schreiber, S.N.; Knutti, D.; Brogli, K.; Uhlmann, T.; Kralli, A. The transcriptional coactivator PGC-1 regulates the expression and activity of the orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha (ERRalpha). // *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 9013-9018.
21. Cho, Y.; Hazen, B.C.; Russell, A.P.; Kralli, A. Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  Coactivator 1 (PGC-1)- and Estrogen-related Receptor (ERR)-induced Regulator in Muscle 1 (PERM1) Is a Tissue-specific Regulator of Oxidative Capacity in Skeletal Muscle Cells. // *Journal of Biological Chemistry*. 2013, 288, 25207-25218.
22. Hock, M. B.; Kralli, A. Transcriptional Control of Mitochondrial Biogenesis and Function. // *Annual Review of Physiology*, 2009, 71(1), 177–203.
23. Ljubicic, V.; Joseph, A.-M.; Saleem, A.; Uguccioni, G.; Collu-Marchese, M.; Lai, R. Y. J.; Hood, D. A. Transcriptional and post-transcriptional regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle: Effects of exercise and aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2010, 1800(3), 223–234.
24. Ahmetov, I.I.; Popov, D.V.; Missina, S.S. et al. Association of mitochondrial transcription factor (TFAM) gene polymorphism with physical performance in athletes. *Hum Physiol*. 2010, 36, 229–233.
25. Clements, L.; Harvey, J. Activation of oestrogen receptor  $\alpha$  induces a novel form of LTP at hippocampal temporoammonic-CA1 synapses. // *Br J Pharmacol*. 2020, (177), 642–655.
26. Giguère, V. To ERR in the estrogen pathway. // *Trends in endocrinology& Metabolism*. 2002, 13, (5), 220-225.
27. Schlecht, C.; Klammer, H.; Jarry, H.; Wuttke, W. Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. *Toxicology*, 2004, 205(1-2), 123–130.
28. Luo R.; Su, L.Y.; Li, G.; Yang, J.; Liu, Q.; Yang, L.-X.; Zhang, D.-F.; Zhou, H.; Xu, M.; Fan, Y.; Yao, Y.-G. Activation of PPARA-mediated autophagy reduces Alzheimer disease-like pathology and cognitive decline in a murine model. *Autophagy*. 2020, 16(1), 52-69.
29. Sáez-Orellana, F.; Octave, J.-N.; Pierrot, N. Alzheimer's Disease, a Lipid Story: Involvement of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$ . *Cells*. 2020; 9(5), 1215.
30. Tang, X.; Yan, K.; Wang, Y.; Chen, H.; Xu, J.; Lu, Y.; Wang, X.; Liang, J.; Zhang, X. Activation of PPAR- $\beta/\delta$  Attenuates Brain Injury by Suppressing Inflammation and Apoptosis in a Collagenase-Induced Intracerebral Hemorrhage Mouse Model. // *Neurochemical Research* 2020, 1, 1-14.
31. Kontinen, H.; Gurevicene, I.; Oksanen, M.; Grubman, A.; Loppi, S.; Huuskonen, M. T.; Korhonen, P.; Lampinen, R.; Keuters, M.; Belaya, I.; Tanila, H.; Kanninen, K. M.; Goldsteins, G.; Landreth, G.; Koistinaho, J.; Malm, T. PPAR $\beta/\delta$ -agonist GW0742 ameliorates dysfunction in fatty acid oxidation in PSEN1 $\Delta$ E9 astrocytes. *Glia*. 2018, 1–14.
32. Huss, JM.; Torra, IP.; Staels, B.; Giguere, V.; Kelly, D.P. Estrogen-related receptor  $\alpha$  directs peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  signaling in the transcriptional control of energy metabolism in cardiac and skeletal muscle. // *Mol. Cell Biol*. 2004, (24), 9079–91.
33. Peng, L.; Gao, X.; Duan, L.; Ren, X.; Wu, D.; Ding, K. Identification of pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrimidine-4-ones as new molecules improving the transcriptional functions of estrogen-related receptor  $\alpha$ . // *J Med Chem*. 2011, 54(21), 7729–7733.

## SUMMARY

### IN SILICO PROFILING OF THE NEW ALLOSTERIC MODULATOR OF AMPA RECEPTORS

<sup>1</sup>Brkich G., <sup>1</sup>Pyatigorskaya N., <sup>1</sup>Zyryanov O., <sup>1</sup>Melnikova T., <sup>2</sup>Tuaeva N.

<sup>1</sup>I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); <sup>2</sup>Serbsky Institute for General and Forensic Psychiatry, Moscow, Russian Federation

The aim of this study is to investigate the computer-aided prediction of pharmacological activity and mechanisms of action of 6-[4-methoxy-3-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)benzyl]-1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo[7.3.1.1]tetradecane-4,8,12-trione (TCT-9).

The compound was designed for modulation of ionotropic glutamate AMPA receptors, and its affinity for the receptor has been earlier proven experimentally. A cognitive stimulating effect of TCT-9 has been shown using a model of freezing behavior in mice. The drug candidate TCT-9 is now under the development process: it is intended for the treatment of cognitive impairments

in case of brain injury. Following the existing requirements, the present study was carried out in the framework of secondary pharmacodynamic studies to determine possible off-target effects and interaction of the compound with regulatory signaling and metabolic networks/pathways. In silico study of the TCT-9 binding to pharmacologically significant targets and the new AMPA receptor modulator's effects on signaling pathways was carried out by the analysis of structure-activity relationships. Prediction of biological activity spectra was performed using PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), which estimates the probabilities for more than five thousand biological activities. The PharmaExpert program assessed information on the belonging of the targets predicted by the PASS program to the signaling and metabolic pathways. The prediction results are the basis for the experimental verification of the binding of the TCT-9 to the steroid hormone receptor ERR1 and further studies of the drug activity in animal models of diseases.

**Keywords:** Secondary pharmacodynamic studies, (Q)SAR, PASS, PharmaExpert, glutamate AMPA receptor.

## РЕЗЮМЕ

### IN SILICO ПРОФИЛИРОВАНИЕ НОВОГО АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО МОДУЛЯТОРА АМРА-РЕЦЕПТОРОВ

<sup>1</sup>Бркич Г.Е., <sup>1</sup>Пятигорская Н.В., <sup>1</sup>Зырянов О.А.,  
<sup>1</sup>Мельникова Т.И., <sup>2</sup>Туаева Н.О.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); <sup>2</sup>Институт общей и судебной психиатрии им. Сербского, Москва, РФ

Целью исследования явилась оценка компьютерного прогнозирования фармакологической активности и механизмов действия соединения 6-[4-метокси-3-(1H-пиразол-1-илметил)бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-трион (ТСТ-9).

Соединение разработано для модуляции ионотропных глутаматных АМРА-рецепторов, его сродство к рецептору ранее было доказано экспериментально. Когнитивно-стимулирующий эффект ТСТ-9 показан на модели замирания у мышей. Препарат-кандидат ТСТ-9 на сегодняшний день

находится на стадии разработки, он предназначен для лечения когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме. Следуя существующим требованиям, настоящее исследование проведено в рамках вторичных фармакодинамических исследований для определения возможных нецелевых эффектов и взаимодействия соединения с регуляторными сигнальными и метаболическими сетями.

რეზიუმე

AMPA-რეცეპტორების ახალი ალოსტერული მოდულატორის IN SILICO პროფილირება

<sup>1</sup>გ.ბრკიჩი, <sup>1</sup>ნ.პიატიგორსკაია, <sup>1</sup>ო.ზირიანოვი, <sup>1</sup>ტ.მელნიკოვა, <sup>2</sup>ნ.ტუაევა

მოსკოვის ი.სენენოვის სახელობის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სენენოვის უნივერსიტეტი); <sup>2</sup>სერბსკის სახელობის ზოგადი და სასამართლო ფსიქიატრიის ინსტიტუტი, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 6-[4-მეტოქსი-3-(1H-პირაზოლ-1-ილმეთილ)ბენზილ]-1,11-დიმეთილ-3,6,9-ტრიაზატრიციკლო[7.3.1.1]ტეტრადეკან-4,8,12-ტრიონის (ტსტ-9) შენაერთის ფარმაკოლოგიური აქტივობის და მოქმედების მექანიზმების კომპიუტერული პროგნოზირების შეფასება.

შენაერთი შემუშავებულია იონოტროპული გლუტამატური AMPA-რეცეპტორების მოდულაციისათვის; მისი თავსებადობა რეცეპტორთან ექსპერიმენტულადაა დასაბუთებული. ტსტ-9-ის კოგნიტიურ-მასტიმულირებელი ეფექტი ნახევრები იყო გარინდვის მოდელზე თავგებში. სადღეისოდ პრეპარატ-კანდიდატი ტსტ-9 არის დამუშავების სტადიაზე, იგი გამიზნულია კოგნიტიური დარღვევების მკურნალობისათვის ქალატეინის ტრავმის დროს. არსებული მოთხოვნების შესაბამისად, წინამდებარე კვლევა ჩატარებულია მეორადი ფარმაკოდინამიკური კვლევების ფარგლებში შესაძლო არამიზნობრივი ეფექტების და შენაერთის სარეგულაციო სასიგნალო და მეტაბოლურ ქსელებთან ურთიერთქმედების განსაზღვრისათვის.



## THE ROLE OF ANGIOTENSIN -2 IN THE PATHOGENESIS OF SEPTIC SHOCK DURING MULTIORGAN DYSFUNCTION SYNDROME (REVIEW)

Rurua M., Machavariani K., Sanikidze T., Shoshiashvili V., Pachkoria E., Ratiani L.

*Tbilisi State Medical University, First University Clinic, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Georgia*

The organism reacts similarly against the invading agent and the invading microbes until any one of the processes becomes dominant. Despite advances in modern medicine in the field of aseptic, antiseptic, and antimicrobial therapy, sepsis, and septic shock today stay conditions with a severe prognosis and pose a threat to the health and lives of millions of people each year.

Septic shock is an acute pathophysiological condition characterized by vasodilation, hypotension, decreased circulating blood volume, tissue hypoxia, organ failure, and high lethality.

The causes of septic vasodilation, which can lead to vascular smooth muscle dysfunction or selective vasomotor imbalance, remain controversial. The latter may be caused by severe vasorelaxation and/or mild vasoconstriction.

In septic vasodilation, optimal pharmacological intervention is needed. Literature data suggest that endotoxin-induced vasodilation may be caused either by general vascular smooth muscle dysfunction or by endothelium-dependent vasorelaxation [7].

Expected vascular response to shock when various vasoconstrictors are used, requires further study of the therapeutic potential of these agents. Because of all the above, it is of great interest to study and compare the therapeutic effects of angiotensin-2 and already used catecholamine and non-catecholamine vasoconstrictors in the treatment of septic shock.

The purpose of the review article is to evaluate the role of angiotensin-2 and its correlation with markers of sepsis for adequate management of septic shock-induced multiorgan dysfunction and arterial hypotension with ACE inhibitors.

In sepsis, angiopoietins have been associated with vascular leakage, inflammation, and breakdown of the microvascular endothelium. Angiopoietins (Ang-1 and Ang-2) are antagonistic factors in endothelial cell activation. Ang-1 and Ang-2 compete for a tyrosine kinase receptor Tie2 on endothelial cells. Ang-1 is constitutively released from pericytes. Ang-1/Tie2 binding induces Tie2 phosphorylation and a quiescent of vascular endothelial phenotype with upregulation of pro-survival and anti-inflammatory proteins. However, activated/stimulated endothelial cells rapidly release Ang-2, which binds to Tie2 and serves to destabilize endothelial cell-cell junctions leading to decreased barrier function, tissue edema, endothelial cell apoptosis, and increased inflammation. High levels of Ang-2 released from stimulated endothelial cells are found in the blood of trauma patients and are associated with endothelial dysfunction and poor outcome.

Acute sepsis is characterized by relative hypotension associated with increased cardiac output, peripheral vasodilation, and organ dysfunction. The activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is primarily related to an increase in blood pressure, but recently the potential anti-inflammatory effects of angiotensin 2 have aroused great interest in to relation the association between angiotensin 2, organ failure, and mortality during septic shock. Renin-angiotensin-aldosterone system agonists may be a new therapeutic target in the above-mentioned situations. There are 20 million cases of sepsis worldwide each year, with a mortality rate of 35%, which equates to about 20,000 deaths a day. Sepsis is the second most common cause of death after cardio-

vascular disease [4, 18].

Hypotension is a major sign of shock and is associated with the functional failure of many organs. Vasoplegia - persistent and irreversible hypotension - is considered a key aspect in the pathogenesis of cardiovascular alterations, characterizes septic shock, and is an important factor in inpatient mortality. It is a form of vasodilatory shock characterized by decreased systemic blood pressure despite increased cardiac output and adequate recovery of fluid volume. At this time there is a sharp decrease in systemic vascular resistance, which is the result of vascular hyperactivity towards vasoconstrictors; despite the high infusion of vasopressors, increased blood pressure becomes impossible. Vascular hyporeactivity in patients with septic shock is clinically confirmed by predominated hypotension after the restoration of fluid volume despite an increase in the concentration of endo- and exogenous catecholamines and excess activation of the renin-angiotensin system. Persistent and irreversible hypotension associated with vascular hyperactivity is an important independent predictor of mortality during severe sepsis. Loss of control of vascular tone occurs through a complex, multifactorial mechanism and implies a sharply disturbed balance between vasoconstrictors and vasodilators.

According to numerous studies, short-term intraoperative hypotension has been associated with acute damage to the kidneys, myocardium, and a significant increase in the risk of cardiovascular complications. Of course, the heart, kidneys, liver damage is progressed under conditions of prolonged hypotension. In 57,000 noncardiac patients, the mean blood pressure (MAP) during the intraoperative period was less than 65 mmHg, which increased the risk of acute myocardial and renal failure. Based on these and other studies, existing international guidelines for the shock treatment recommend maintaining a minimum mean arterial pressure not lower than 65 mmHg. Until now, moderate blood pressure level has been normalized and maintained by proper infusion of fluids, as well as vasopressors, specifically catecholamines and vasopressin analogs. However, patients with sepsis have low efficacy concerning traditional therapy [14, 25].

There are three endogenous substances in the body (catecholamines, vasopressin, and angiotensin) that maintain and regulate blood pressure. Angiotensin-2 is a potential weapon in anti-shock therapy. Angiotensin-2, a very effective suppressant in case of vasodilatory shock, was used in its treatment 50 years ago. Today interest in angiotensin-2 has been resumed. A recent randomized controlled trial found that angiotensin-2 was shown to be effective in normalizing blood pressure by reducing norepinephrine intake and increasing the number of side effects associated with its use [8].

Angiotensin-2 is an octapeptide with potent vasopressor activity, but its action is terminated by the angiotensinases followed by its breakdown, resulting in the production of angiotensin-3 in erythrocytes and blood vessel walls. The half-life of angiotensin in the bloodstream is 30 seconds, although it lasts for 15-30 minutes in tissues.

The renin-angiotensin system, in addition to regulating blood pressure, participates in the homeostasis of fluids and electrolytes, maintains vascular tone. Most organs contain the tissue renin-angiotensin system; there is also an intracellular renin-angiotensin system. The tissue renin-angiotensin system is involved in the local regulation of the cardiovascular system and inflammatory processes. It regulates vascular permeability, apoptosis, cell growth, migration, and differentiation. The intracellular renin-angiotensin system is involved in intracellular signaling pathways. The effects of angiotensin-2 are manifested with specific angiotensin (AT) receptors that are localized to the cell membrane. There are several types of angiotensin receptors: AT-1, AT-2, AT-3, AT-4, and MAS receptors. The main physiological effect of angiotensin in humans is realized by the AT-1 receptor, the concentration of which is high in the kidneys, adrenal glands, lungs, heart, brain, liver, vascular smooth muscle, pituitary gland, it contributes to the maintenance stability of hemodynamic, as well as the regulation of fluid and electrolytes. In healthy adults, the AT-2 receptor is expressed in certain cell types and tissues, such as vascular endothelial cells, certain areas of the brain, adrenal glands, myometrium, ovaries, kidney, and heart structures, as well as skin. It should be noted that the expression level of the AT-2 receptor is much lower than that of the AT-1 receptor. AT-2 plays an important role in the mechanism of both cell damage and repair. During mechanical injury and ischemia increases AT-2 receptors level. Through AT-2 receptors angiotensin is involved in the secretion of catecholamines by the adrenal gland, for example during sepsis. The main biological effects of the AT-2 receptor are agonistic to the AT-1 receptor effects - they are characterized by antiproliferation, antivasodilation, and anti-inflammatory activity.

In general, AT-2 receptor stimulation involves inhibition of the AT-1 receptor. For example, vasoconstriction induced by AT-1 receptors is directed against vasodilation induced by the action of angiotensin-2 AT-2 receptors. AT-2 receptor is also involved in natriuresis, which also counteracts the anti-natriuretic action induced by AT-1 receptor activation, which is highly important in cardiovascular remodeling during myocardial infarction, hypertension, and stroke. The AT-2 receptor is also involved in embryonic and neonatal tissue development, neuronal regeneration, and cell differentiation.

The AT-4 receptor is activated by the metabolite of angiotensin-2 - angiotensin-4, which is involved in the regulation of the extracellular matrix of the central nervous system, and also modulates oxytocin secretion [10].

During sepsis develops dysregulation of the renin-angiotensin system, which physiological role is to maintain blood volume, blood pressure, and microcirculation. Stimulation of the renin-angiotensin system during sepsis may be either enhanced or lowered. Angiotensin-converting enzyme (ACE) stores and functional activity of angiotensin-receptors are key factors in achieving and maintaining hemodynamic stability.

AGE molecules are concentrated on the endothelial surface of the lung lumen, which also includes the membrane cavern, but also presents in endothelial and renal epithelial cells. As a result, AGE is directly supplied to blood-borne substrates, rapidly converting angiotensin-1 to angiotensin-2. It is susceptible to a variety of pathological processes affecting pulmonary blood vessels [15].

Renin, angiotensin-1, angiotensin-2 are activated during sepsis, although their content is variable, and low levels of angiotensin-2 in plasma may also be observed (for multifactorial

reasons). In the case of ACE pre-treatment inhibition, angiotensin-1 is no longer converted to angiotensin-2. There is scientific evidence that the AGE is potentially inactivated during sepsis-induced by Gram-negative bacteria endotoxin. In diseases involving the damage of the pulmonary endothelium, such as acute respiratory distress syndrome and pneumonia, the activity of the AGE changes in the early stages of the disease. As a result, only a reduced supply of angiotensin-1 is converted to angiotensin-2, resulting in low levels of angiotensin-2. It was found that in cases of low concentrations of angiotensin-2 and ACE, more complications and a higher mortality rate were observed [5, 9, 16].

Angiotensin-2 has a vasodilator - nitric oxide antagonist activity; each of these compounds affects the formation and functioning of each other [2, 27]. Several studies have shown that sepsis is associated with down-regulation of AT-1 receptors, which is mediated by inflammatory cytokines, which in turn leads to the release of catecholamines from the adrenal medulla and a decrease in aldosterone production [6, 22].

According to different studies, low Ang-1 levels at admission were associated with poor outcomes and remained a significant predictor of mortality throughout the 28-day period, while Ang-2 levels correlated with disease severity along with organ dysfunction and injury. Another study identified elevated Ang-2 in patients with suspected infection within the first hour of hospitalization. Ang-2 level correlating also with tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and IL-6 levels (both pro-inflammatory markers seen in sepsis) gives the possibility to differentiate severe sepsis. Using an in vitro sepsis model, inhibition of Ang-2 with monoclonal antibodies has been shown to attenuate injury to the microvascular endothelium, while Ang-2- mice exhibit greater survival and less vascular inflammation. Overall, these studies conclude that Ang-1 and Ang-2 levels may be potentially useful biomarkers in patient prognosis and a valuable tool in early decision therapies [1].

Over the years, analysis of blood cultures and leukocyte counts has been used to assess the course of sepsis and septic shock, with little application in clinical practice. Today the marker of sepsis and severity of septic shock is procalcitonin (PCT), which levels rise in critically ill patients. PCT was first described for the diagnosis of sepsis in 1993. Since then, it has been widely investigated as a potential biomarker for sepsis and has been used widely in Europe as a biomarker in the management of infection and sepsis. PCT's value as a biomarker in the diagnosis and prognosis of sepsis is ambiguous; it was suggested that initial PCT levels are not reliable as a diagnostic biomarker, but that serial PCT concentrations may have value in monitoring sepsis outcomes. The concept of PCT clearance has been studied as a potential prognostic biomarker in septic patients. In this regard, studies have reported significant improvement in PCT clearance in survivors compared to no survivors in both severe sepsis and septic shock patients.

Some studies suggest that elevated blood lactate levels are not always associated with hypoxia, but are associated with sepsis and irreversible shock. Monitoring the levels of these two biomarkers and correlating them with angiotensin is the subject of future research.

Treatment and management of decatecholaminized or refractory, shock in critical medicine today is a significant problem and challenge [7, 17, 23].

The effects of angiotensin-2 in patients with hypotensive shock. have been examined. Numerous studies have shown angiotensin-2 to be an effective vasopressor, but the side effects

associated with its use are still being studied. For example, in one study, angiotensin-2 was used intravenously to treat high-volume shock. In hypotensive patients with distributive shock who require vasopressors in high doses, the mortality rate is high. In these patients, angiotensin-2 may show high efficacy compared to catecholamine and non-catecholamine suppressor therapy. It was shown, the administration of angiotensin-2 affected the dose of norepinephrine required at a mean blood pressure of 65 mm Hg. The study found that angiotensin-2 reduced the dose of norepinephrine from  $27.6 + 29.3 \mu\text{g} / \text{min}$  to  $7.4 + 12.4 \mu\text{g} / \text{min}$  [5, 11, 19].

As it turned out, angiotensin 2 reversed sepsis-induced hypotension by normalizing systemic and regional hemodynamic effects. In case of an overdose of ACE inhibitors, strong refractory hypotension develops. Angiotensin-2 has been used in all cases in combination with various medications (laxatives, intravenous fluids, vasopressors, and naloxone) [20, 21].

It is physiologically logical that angiotensin-2 is a rational treatment for hypotension induced by GF-inhibitors. An immediate and critical need during vasodilatory shock is to achieve hemodynamic stability and prevent multiorgan dysfunction, which often necessitates the use of catecholamines and non-catecholamine vasopressors. Compared with angiotensin-2 catecholamines showed relatively high efficacy and fewer side effects [3, 24].

The renin-angiotensin system is known to play an important role in maintaining hemodynamic stability, regulating vascular tone, and homeostasis. Studies have shown that during sepsis and critical regulation, physiological regulation is disrupted - ACE activity is altered, angiotensin-2 production is reduced, and angiotensin-2 receptor down-regulation develops. Recent studies in randomly selected patients have shown that angiotensin-2 is a safe and effective treatment for the treatment of hypotension in patients with refractory vasodilatory shock. It is also of great importance in cardiogenic, distributive, and unclassified shock [12].

Angiotensin 2, is the newest available vasopressor for the treatment of vasodilatory shock. In the setting of high-dose vasopressors, exogenously administered synthetic angiotensin 2 significantly improved mean arterial pressure (MAP), decreased background vasopressor dose, and lowered sequential organ failure assessment (SOFA) scores in patients with refractory septic shock [13].

## REFERENCES

1. Bethany M. Biron, Alfred Ayala, and Joanne L. Lomas-Neira. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? // *Biomark Insights*. 2015; 10(Suppl 4): 7–17
2. Buleishvili M, N Lobjanidze, G Ormotsadze, M Enukidze, M Machavariani, . T Sanikidze.. Estrogen related mechanisms of hypertension in menopausal women // *Georgian Med News* 2016, 255, 45-51
3. Busse LW, Wang XS, Chalikhonda DM, et al. Clinical Experience With IV Angiotensin II Administration: A Systematic Review of Safety. // *Crit Care Med*. 2017; 45 (8): 1285–1294.
4. Calfee CS, D. Gallagher, J. Abbott, BT Thompson, and MA Matthay, Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. // *Critical Care Medicine*, 2012, vol. 40, pp. 1731–1737,
5. Chawla LS, Busse L, Brasha- Mitchell E, et al. Intravenous Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care*2014; 18: 534-534
6. Dellinger PR. Cardiovascular management of septic shock. // *Crit Care Med*. 2003; 31: 946-955
7. Dellinger RP, Lehod Ger, Ann, D H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup Surviving sepsis campaign: international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. // *Crit Care Med*. 2013; 41: 580-637 3.
8. Dessy C O., Balligand JL. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing // *Circ Res*. 2013 Sep 5; 93 (5): 388-98
9. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness - classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. // *Crit Care*2006; 10: 221-221;
10. Harrison David A., Paloma Ferrando-Vivas, Gordon D. Rubenfeld, MD; Kathryn Rowan, DPhil Developing a New Definition and Assessing the New Clinical Criteria for Septic International Shock. Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3); Risk Factors at Index Hospitalization Associated With Longer-term Mortality in Adult Sepsis Survivors, FRCA, FFCM JAMA Netw Open. 2019; 2 (5):
11. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? // *Anesth Analg*. 2016;122(1):194–201;
12. Huygh J, Peeters Y, Bernards J, Malbrain ML Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods. *F1000Res*. 2016 Dec 16; 5.
13. Kieran Leong, Bhavita Gaglani, Ashish K. Khanna, Michael T. McCurdy, Novel Diagnostics and Therapeutics in Sepsis. published online 2021 Mar 18. doi: 10.3390 / biomedicines9030311
14. Krautkrämer E, Grouls S, Hettwer D, Rafat N, Tönshoff B, Zeier M. Mobilization of circulating endothelial progenitor cells correlates with the clinical course of hantavirus disease. // *J Virol* . 2014 Jan; 88 (1): 483-9
15. Manu Shankar-Hari, MD, Mervyn Singer. Defining Septic Shock — Reply. // *JAMA*. 2016; 316 (4): 456.
16. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al.Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. // *JAMA* 2013; 310: 1683-1691;
17. Perner A, Gordon AC, De-Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. // *Intensive Care Med*. 2016; 42 (12): 1958–1969
18. Purcarea A, Sovaila S. Sepsis, a 2020 review for the internist. // *Rom J Intern Med*. 2020 Sep 1;58(3):129-137.
19. Rachel L Bussard1 and Laurence W Busse; Andreis DT, Singer M. Angiotensin II: a new therapeutic option for vasodilatory shock Catecholamines for an nflammatory shock: a Je-kyll- and-Hyde conundrum. // *Intensive Care Med*. 2016; 42 (9): 1387–1397.
20. Russell JA, Walley KR, J. versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. // *N Engl J Med Overseas Ed*. 2008; 358 (9): 877–887;
21. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. // *Engl J Med Overseas Ed*. 2008; 358 (9): 877–887
22. Seif D, Perera P, Mailhot T. Bedside ultrasound in resuscitation and the rapid ultrasound in shock protocol. // *Crit Care Res Pract*. 2012; 2012: 503254 4.

23. Singer M. Biomarkers for sepsis-past, present and future // Qatar Med J. 2019; 2019 (2) Available from: <https://www.qscience.com/content/journals/10.5339/qmj.2019.qccc.8>;
24. Szerlip H, Bihorac A, Chang S, et al. Effect of disease severity on survival in patients receiving angiotensin II for vasodilatory shock. // Crit Care Med. 2018; 46 ( 1): 3–868;
25. Valenzuela H, Carrascal Y, Maroto L, Arce N: Fulminant mediastinitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: atypical presentation and spreading following cardiac surgery. // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2013
26. Vasques-Nóvoa F, Laundos TL, Cerqueira RJ, Quina-Rodrigues C, Soares-Dos-Reis R, Baganha F, Ribeiro S, Mendonça L, Gonçalves F, Reguenga C, Verhesen W, Carneiro F, Paiva JA, Schroen B, Castro-Chaves P, Pinto-do-Ó P, Nascimento DS, Heymans S, Leite-Moreira AF, Roncon-Albuquerque R Jr. MicroRNA-155 Amplifies Nitric Oxide/cGMP Signaling and Impairs Vascular Angiotensin II Reactivity in Septic Shock. // Crit Care Med. 2018 Sep;46(9):e945-e954. doi: 10.1097/CCM.0000000000003296. PMID: 29979224.

## SUMMARY

### THE ROLE OF ANGIOTENSIN -2 IN THE PATHOGENESIS OF SEPTIC SHOCK DURING MULTIORGAN DYSFUNCTION SYNDROME (REVIEW)

Rurua M., Machavariani K., Sanikidze T., Shoshiashvili V., Pachkoria E., Rafiani L.

Tbilisi State Medical University, First University Clinic, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Georgia

Septic shock is an acute pathophysiological condition characterized by vasodilation, hypotension, decreased circulating blood volume, tissue hypoxia, organ failure, and high lethality. The causes of septic vasodilation, which can lead to vascular smooth muscle dysfunction or selective vasomotor imbalance, remain controversial. In septic vasodilation, optimal pharmacological intervention is needed.

Expected vascular response to shock when various vasoconstrictors are used, requires further study of the therapeutic potential of these agents. Because of all the above, it is of great interest to study and compare the therapeutic effects of angiotensin-2 and already used catecholamine and non-catecholamine vasoconstrictors in the treatment of septic shock.

Angiotensin 2, approved by the FDA in 2018, is the newest available vasopressor for the treatment of vasodilatory shock. In the setting of high-dose vasopressors, exogenously administered synthetic angiotensin 2 significantly improved mean arterial pressure, decreased background vasopressor dose, and lowered sequential organ failure assessment scores in patients with refractory septic shock,

In the review, the role of angiotensin-2 and its correlation with markers of sepsis for adequate management of septic shock-induced multiorgan dysfunction and arterial hypotension with ACE inhibitors is evaluated.

**Keywords:** angiotensin-2, septic shock-induced multiorgan dysfunction, arterial hypotension, ACE inhibitors.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНА-2 В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Руриа М.Р., Мачавариани К.Ш., Саникидзе Т.В., Шошиашвили В.Д., Пачкорია Э.А., Рафиани Л.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет, Первая университетская клиника, департамент анестезии-реаниматологии, Грузия

Проведен анализ ретроспективных и текущих научных литературных источников с 2003-2021 гг. о роли ангиотензина-2 в патогенезе септического шока при синдроме полиорганной дисфункции.

Изучение и сравнение терапевтических эффектов ангиотензина-2 и уже применяемых катехоламиновых и некатехоламиновых вазоконстрикторов при лечении септического шока на сегодняшний день представляет особый интерес.

Ангиотензин-2, одобренный FDA в 2018 году, является новейшим доступным вазопрессором для лечения вазодилатационного шока. На фоне высоких доз вазопрессоров экзогенно введенный синтетический ангиотензин-2 значительно улучшает среднее артериальное давление, снижает фоновую дозу вазопрессора и показатели последовательной оценки органной недостаточности у пациентов с рефрактерным септическим шоком.

В обзоре проанализирована роль ангиотензина-2 и его корреляция с маркерами сепсиса для адекватного лечения полиорганной дисфункции, вызванной септическим шоком, и артериальной гипотензии с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

## რეზიუმე

ანგიოტენზინ-2-ის როლი სეპტიური შოკის პათოგენეზში მულტიორგანული დისფუნქციის სინდრომის პირობებში

მ. რურუა, ქ. მაჭავარიანი, თ. სანიკიძე, ვ. შოშიაშვილი, ე. პაჭკორია, ლ. რატიანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა, ანესთეზიოლოგია-რეანიმატოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ჩატარდა რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურული წყაროების ანალიზი 20 წლის სიღრმით ანგიოტენზინ-2-ის როლის მნიშვნელობის შესახებ სეპტიური შოკის პათოგენეზში მულტიორგანული დისფუნქციის სინდრომის პირობებში.

ანგიოტენზინ-2, დამტკიცებული FDA-ს მიერ 2018 წელს, არის უახლესი ხელმისაწვდომი ვაზოპრესორი ვაზოდilatაციური შოკის სამკურნალოდ. მაღალი დოზების ვაზოპრესორების ფონზე, ეგზოგენურად შეყვანილი სინთეზური ანგიოტენზინ-2 მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს საშუალო არტერიულ წნევას, ამცირებს ფონურ ვაზოპრესორულ დოზას და თანმიმდევრული ორგანოს უკმარისობის შეფასების ქულებს რეფრაქტორული სეპტიური შოკით პაციენტებში.

შეფასებულია ანგიოტენზინ-2-ის როლი და მისი კორელაცია სეფსისის მარკერებთან სეპტიური შოკით გამოწვეული მრავალორგანული დისფუნქციისა

და არტერიული ჰიპოტენზიის ადეკვატური მართვისთვის ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებით.

## ОСОБЕННОСТИ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ

<sup>1</sup>Самсин И.Л., <sup>2</sup>Кунев Ю.Д., <sup>3</sup>Тимуш И.С., <sup>4</sup>Шахман Н.В., <sup>5</sup>Чёрный Г.А., <sup>6</sup>Баранчук В.В.

<sup>1</sup>Хмельницкий университет управления и права имени Леонида Юзькова;

<sup>2</sup>Национальный авиационный университет, Киев; <sup>3</sup>Херсонский государственный университет;

<sup>4</sup>Национальный юридический университет имени Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

На сегодняшний день трансплантация как метод оказания медицинской помощи нередко является единственной альтернативой сохранению человеческой жизни и здоровья, как наивысших социальных ценностей, провозглашенных в Конституциях многих стран мира. При этом трансплантация является специальным методом лечения, который заключается в пересадке анатомического материала от донора реципиенту и направлен на восстановление здоровья человека. В то же время, стремительный спрос на услуги по трансплантации вызывает наличие многочисленных нарушений прав потребителей этих услуг. Поэтому реализация права на трансплантацию невозможна без надлежащего правового регулирования. К тому же торговля органами и другими анатомическими материалами человека продолжает являться весомой составляющей «черного рынка» и, несмотря на уголовную наказуемость, имеет тенденцию к росту.

Институт трансплантации анатомических материалов в большинстве развивающихся стран является достаточно новым и несформированным. Проблемы, возникающие при применении трансплантации, касаются юриспруденции, медицины, религии и этики. Поэтому существует потребность в эффективном правовом регулировании применения этого метода лечения. Речь идет о нормативно-правовом, организационно-правовом, финансово-правовом, субъектном, охранном, координационном и других возможных направлениях правового регулирования трансплантации. Например, принятый в 2018 году Закон Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человеку», не разрешил всех проблем, связанных с оказанием медицинской помощи методом трансплантации. Поэтому на сегодняшний день не приходится судить об успешной реализации предусмотренных этим законом положений. Сложность и неоднозначность общественного отношения к методу трансплантации в совокупности с проблемами ее правового обеспечения свидетельствует об актуальности указанной проблематики. При этом продолжающийся рост роли и значения трансплантации как перспективного метода оказания медицинской помощи требует сосредоточения внимания не только на ее правовых, но и на организационных и биоэтических вопросах [2].

Вышеизложенное обуславливает потребность многих стран мира (особенно развивающихся) в: 1) усовершенствовании правового регулирования некоторых процедур предоставления указанного вида медицинской помощи с учетом тенденций развития общественных отношений и положительного опыта ведущих зарубежных стран; 2) научном обобщении и систематизации имеющегося на сегодня эмпирического материала; 3) проведении оценки эффективности функционирования субъектов властных полномочий в этой сфере. В результате военных действий в Сирии, Афганистане, Украине и других странах появилось большое количество раненых и покалеченных людей, которым требуется срочная помощь, в том числе и трансплантация различных органов. Нехватка органов для трансплантации в воюющих странах является одной из важнейших проблем здравоохранения [1].

Целью исследования является определение возможных способов улучшения правового регулирования в этой сфере на основании изучения положительного опыта ведущих зарубежных стран в области применения трансплантации и осуществления деятельности, связанной с ней. Основная задача – проанализировать позитивный опыт правового регулирования трансплантации в США, Южной Корее и Испании с целью дальнейшей его имплементации и практического использования в других странах мира.

**Материал и методы.** Материалом исследования явилось законодательство США, Южной Кореи и Испании, регулирующие вопросы трансплантации, а также труды ученых, политико-правовая публицистика, аналитические материалы, Интернет-ресурсы.

Для достижения цели и решения поставленных задач применены общие и специальные методы научного познания. Так, диалектический метод применен для общей характеристики правового регулирования трансплантации. Метод анализа позволил изучить научные разработки ученых по теме исследования. Сравнительно-правовой метод позволил проанализировать положения зарубежного законодательства, а также возможность использования позитивного зарубежного опыта правового регулирования трансплантации в других странах мира. С помощью метода теоретико-право-

вого прогнозирования определены направления усовершенствования законодательства и деятельности уполномоченных субъектов в сфере применения трансплантации и осуществления деятельности, связанной с трансплантацией.

**Результаты и обсуждение.** Начавшись как серия экспериментальных исследований в начале XXI века, трансплантация органов, тканей, клеток стала всемирной практикой, которая спасает многие жизни при отсутствии альтернативы в лечении.

Согласно данным Глобальной обсерватории по донорству и трансплантации, трансплантационная деятельность в мире ежегодно растет [5]. Однако эта деятельность едва покрывает 10% мировой потребности [8]. Например, в 2021 году в США 106 772 человек ожидали трансплантации органа [17], в Республике Кореи – 42 281 человек [10], в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии – 5 883 [22]. При этом разрывы между спросом и предложением по трансплантации различных странах существенно отличались. В некоторых регионах трансплантационная деятельность имеет общие черты. Так, в странах Ближнего Востока к таким чертам относятся неадекватная профилактическая медицина, неравномерная инфраструктура здравоохранения, плохая осведомленность медицинского сообщества и широкой общественности о важности донорства и трансплантации органов, тканей и клеток, а также плохая государственная поддержка трансплантаций [21]. Кроме того, на трансплантационную деятельность в мире значительно повлияла пандемия COVID-19, заставив сократить эту деятельность, чтобы сохранить ресурсы и минимизировать риски ее распространения, что привело к отложению плановых трансплантаций, затруднениям в проведении скрининга доноров и реципиентов. Только в 2020 году глобальная трансплантационная деятельность снизилась на 18% [13].

Однако, несмотря на существующие осложнения в сфере трансплантации, следует остановиться на характеристике трансплантационной деятельности в странах-лидерах.

Мировым лидером в области трансплантации органов, тканей и клеток является США, где донорство и трансплантация органов, тканей и клеток сегодня хорошо урегулированы на законодательном уровне. Федеральные законы и законы штатов обеспечивают безопасную и справедливую систему распределения, распространения и трансплантации донорских органов. Так, закон «О национальной трансплантации органов» 1983 года был принят для решения проблемы дефицита донорства органов и с целью повышения эффективности национальной системы закупок, донорства и трансплантации путем увеличения доступности и доступа к органам доноров для пациентов [16]. Этим же законом в США основаны Сеть закупок и трансплантации органов (федеральное агентство) и Научный реестр реципиентов трансплантации.

Сеть закупок и трансплантации органов представляет собой государственно-частное партнерство, объединяющее всех профессионалов, участвующих в системе донорства и трансплантации США. Членами этой сети являются все центры трансплантации США, организации закупок органов и лаборатории гистосовместимости, медицинские/научные центры, общественные организации, субъекты предпринимательской деятельности, граждане. Основными целями деятельности этого агентства являются увеличение количества и доступа к трансплантациям, а также улучшение выживаемости после трансплантации, повышении безопасности пациентов и эффективное управление системой в целом [18].

Сетью закупок и трансплантации органов руководит некоммерческая корпорация «Объединенная сеть совместного использования органов», действующая на основании контракта с Министерством здравоохранения и социальных служб США. Политика распределения органов делегирована Совету директоров Сети закупок и трансплантации органов, в состав которой входят специалисты по трансплантации, пациенты, их семьи, больницы, организации по закупкам органов и представители общественности. Сеть закупок и трансплантации органов разделяет США на 11 географических регионов, которые в свою очередь делятся на зоны предоставления пожертвований. Такие зоны – это определенная географическая область, обслуживаемая исключительно одной организацией закупок органов [3].

За координацию приобретения, хранения и транспортировки органов от больниц-доноров в центры отвечают территориальные подразделения. Когда орган становится доступным, местная организация по закупке органов направляет медицинскую, социальную и генетическую информацию в «Объединенную сеть совместного использования органов», которая формирует список потенциальных получателей на основе таких факторов, как: группа крови, тип ткани, размер органа, срочность медицинской помощи для больного пациента, географическое расстояние между донором и реципиентом. При этом сначала орган предлагается центру трансплантации с наиболее соответствующим кандидатом. Группа специалистов по трансплантации решает, примет ли она или откажется от органа на основе установленных медицинских критериев и иных факторов. Если центр трансплантации отказывается от органа, происходит обращение в центр трансплантации следующего пациента из списка и процесс длится до момента нахождения реципиента. Следовательно, существует определенный порядок распределения органов, которые планируется трансплантировать. Причем для каждого органа существует отдельное правило.

Координатор трансплантации в центре трансплантации вносит медицинскую информацию каждого кандидата на трансплантацию в базу данных Сети закупок и трансплантации органов и в базу данных Объединенной сети совместного использования органов. При этом в базе у каждого кандидата на трансплантацию органа делается отметка: как «активного» кандидата, который может получить орган в любое время, так и «неактивного» кандидата, который согласно медицинским показателям непригоден для трансплантации в определенный период времени. База данных согласовывает информацию о донорском органе с медицинскими характеристиками активных кандидатов в списке ожидания. Местная организация закупки органов получает плату за координацию процесса трансплантации в соответствии с Законом «О трансплантации органов» и эти сборы определяются как «разумные платежи, связанные с изъятием, транспортировкой, обработкой, сохранностью, контролем качества и хранением человеческого органа» [16].

Научный реестр реципиентов трансплантации отвечает за предоставление статистической и другой аналитической поддержки для сети закупок и трансплантации органов, оказывает аналитическую поддержку Департаменту здравоохранения и социальных служб США в различных сферах, включая формулирование и оценку политики, оценку эффективности системы, осуществление экономического анализа и подготовки периодических и специальных отчетов для Конгресса [24].

Значимую роль в развитии трансплантационной деятельности играет федеральное образование, федеральная поддержка и эффективность в системе обновления и трансплантации органов. В США действует хорошая осведомленность общественности о донорстве органов и тканей, функционирует развитая сеть общественных организаций, активно участвующих в трансплантационной деятельности в государстве. Например, Национальный центр помощи живым донорам, являющийся общественной организацией, существует для того, чтобы предоставлять доступ к трансплантации тем, кто хочет стать живым донором, но сталкивается с финансовыми препятствиями, связанными с этим процессом. Этот центр помогает донорам с возмещением командировочных расходов, утраченных зарплат и расходов на содержание [15]. Однако вопросы содействия донорству и защиты живых доноров, устранения барьеров и дискриминации в медицинском страховании по сей день в США остаются нерешенными.

Интересен опыт Республики Корея, которая имеет самый высокий показатель в мире по количеству трансплантаций печени от живого донора на 1 млн. человек [9]. Основным законом, регулирующим трансплантационную деятельность в этой стране, является Закон «О внутренних органах и трансплантации» [7], принятый с целью урегулирования вопросов, касающихся донорства органов, а также вопросов, необходимых для восстановления и трансплантации органов. В отличие от США, где восстановление органа разрешается с момента получения согласия, а некоторые органы находятся на машинной перфузии, пока не будет определено лучшее распределение, в Корее ни один орган не может быть пересажен, если реципиент трансплантата не выбран [7].

В Корее большой акцент делается на семью, что отражается и на донорстве органов. Так, пожертвование органов осуществляется с согласия лица или члена семьи, выжившего с наивысшим юридическим приоритетом. Согласие донора предоставляется после подписания документов или завещания. Например, при заполнении заявления о донорстве на водительском удостоверении ставится знак с указанием органа, который лицо хочет пожертвовать. При этом принимается во внимание согласие семьи: если семья не согласна с предоставленным согласием лица, имеющего наивысший приоритет, изъятие органов не осуществляется [7].

Соответствие реципиентов органов в Корее автоматически определяется информационной системой трансплантации органов согласно критериям соответствия с учетом таких факторов, как: тип органа, группа крови, размер органа, расстояние от донорского органа до пациента, уровень срочной медицинской помощи, время пребывания в очереди, вес получателя, возраст получателя.

В Корее действует сложная система органов государственной власти, различных учреждений и больниц, участвующих в трансплантационной деятельности. Для справедливого и эффективного распределения органов и предотвращения торговли человеческими органами путем централизации распределения органов создана Корейская сеть по обмену органами. Она занимается продвижением культуры обмена органами путем повышения национальной осведомленности, продвижения образовательных проектов и признания уважительного вклада доноров органов, способствует справедливому распределению органов, осуществляет управление трансплантацией органов. Корейская сеть по обмену органами отвечает не только за регистрацию списка

ожидания и трансплантацию, статистику доноров и реципиентов трансплантации, но и за распределение органов, содействие донорству, проведение кампании донорства органов, надзор за организациями, регистрирующими трансплантацию органов, медицинскими учреждениями, определяющими смертность мозга, организациями, закупающими органы и медицинскими учреждениями по трансплантации органов. Корейская сеть по обмену органами управляет организациями, задействованными в трансплантационном процессе. Речь идет об организациях, регистрирующих трансплантацию органов, медицинских учреждениях по трансплантации органов, медицинских учреждениях, определяющих смерть мозга, организациях закупок органов и центрах Корейской сети обмена органами. Центры Корейской сети обмена органами созданы для управления субъектами определения смерти мозга, которые могут комплексно выполнять деятельность, связанную с донорством органов, определением смерти мозга, восстановлением и трансплантацией органов [23].

Управление вопросами донорства и трансплантацией осуществляет Корейское агентство донорства органов Министерства здравоохранения и социального обеспечения, которое является независимым учреждением закупок органов, получающим уведомление о смерти мозга или непосредственно идентифицирующим их, управляет всем процессом донорства, начиная с момента получения согласия семьи на донорство до закупки органов и подключением к назначенной больнице Корейской сети по обмену органами. В отличие от центров Корейской сети обмена органами, Корейское агентство донорства органов не связано ни с одной больницей. Однако больницы в Корее могут заключить соглашения с Корейским агентством доноров органов для осуществления деятельности по выявлению смертей мозга. Такие учреждения могут управлять умершими донорами, даже если они не являются больницами по трансплантации органов. При наступлении смерти мозга координатор закупок Корейского агентства доноров органов направляется для управления потенциальным донором вместе с медицинским персоналом больницы. Именно от Корейского агентства донорства органов Корейская сеть по обмену органами получает информацию о доноре, у которого констатирована смерть мозга, сравнивает эту информацию с общенациональным списком ожидания трансплантации и выбирает наиболее подходящего и неотложного реципиента.

С 2014 года в Корее действует Корейский реестр трансплантации органов, основанный Корейским обществом трансплантации и Корейским центром по контролю заболеваний до 2023 года. Этот реестр осуществляет наблюдение за состоянием пациентов после трансплантации, аккумулирует данные об отдельных пациентах, включая демографические данные, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивные лекарственные средства, позволяет изучить текущую ситуацию и сформировать адекватную национальную политику трансплантации с учетом результатов клинических исследований для пациентов [11].

Для трансплантационной деятельности в Корее характерны такие особенности: 1) постоянные разработки инновационных методов трансплантации с использованием современных технологий; 2) существование программы вежливости доноров и поддержки их семей, являющейся своеобразной политикой осведомленности общественности о донорстве умерших органов и тканей. Согласно этой программе семья донора получает всестороннюю помощь

во время погребения (предоставление консультаций и поддержки, проведение мероприятий по руководству организацией похорон и всеми другими процессами, связанными с похоронами) и после (предоставление консультаций по телефону, осуществление личных посещений, а также индивидуальное руководство социальным обеспечением, организация мероприятий среди донорских семей по почтению и памяти доноров) пожертвования [25]; 3) закрепление в законодательстве Кореи возможности производить оплату расходов на погребение, медицинские расходы и компенсации в пределах государственного бюджета донорам органов, членам семьи или уцелевшим членам семьи; 4) из-за действия закона «о хосписной и паллиативной медицинской помощи и решениях о поддержании пациентов в конце их жизни» [4] в Корее возникла настоятельная потребность в законодательных изменениях, которые позволят восстанавливать органы и ткани после прекращения лечения, поддерживающего жизнь.

Донорство органов и трансплантация органов, тканей и клеток отличаются в государствах Европы. Ответственность за формирование политики в сфере здравоохранения, организацию и оказание медицинской помощи лежит на государствах-членах Евросоюза. Однако вопросы донорства и трансплантации органов Евросоюз разрешил посредством законодательства, планов действий и проектов, финансируемые входящими в него странами, а Европейский парламент принял резолюции, касающиеся донорства и трансплантации органов.

Среди стран Евросоюза примером для подражания является Испанская модель трансплантации органов и тканей. Испания продолжает оставаться лидером по количеству умерших доноров, что составляет почти 50 человек на миллион населения [20].

В основе испанской системы трансплантации лежит принцип солидарности и альтруизма, а характерными чертами являются высокое качество и координация системы здравоохранения, профессионализм врачей, усиление политической и юридической поддержки специалистов по трансплантации и закупкам органов, внедрение комплексной программы образования, поощрение общего общения, улучшение связей с общественностью, развитие возмещения расходов в больницах, высокий уровень информированности о донорстве органов среди испанцев [6]. Например, всем медицинским работникам, задействованным в трансплантационной деятельности, предлагается обучение, направленное на максимизацию донорства путем выявления доноров, обучение определению смерти по неврологическим критериям, управление донорами и отказом от донорства, правильное общение с семьей, сообщение плохих новостей.

Основным законом в сфере трансплантации органов, тканей и клеток в Испании является Закон № 30/1979 «Об изъятии и трансплантации органов» [12], регулирующий передачу, извлечение, хранение, обмен и трансплантацию человеческих органов в стране. Особенностью этого закона является то, что он состоит из 7 статей, устанавливающих основу для функционирования эффективной системы трансплантации, в частности:

1) альтруистический характер пожертвования (ст. 2). При этом четко определен и разграничен порядок получения органов от живого и умершего доноров. Для того, чтобы стать живым донором, лицо должно пройти медицинское освидетельствование, психологический тест и предоставить письменное согласие. Умерший здоровый человек считает-

ся донором при отсутствии явного отрицания (ст. 5), но на практике изъятие не производится, если его родственники отказываются это сделать. В то же время 9 из 10 семей соглашаются пожертвовать органы умершего родственника и призывают других лиц присоединиться к кампании по трансплантации органов, пропагандируемой Национальной организацией по трансплантации [14];

2) отсутствие какой-либо финансовой компенсации для донора, а также платы реципиента за пересаженный орган (ст. 2). Подаренный орган пересаживается бесплатно, независимо от социального или экономического состояния получающего его пациента. Трансплантация органов, тканей и клеток, а также дальнейшее лечение лица, которому осуществляли трансплантацию, оплачиваются Национальной системой здравоохранения и соответствующими автономными общинами, где проводятся трансплантации;

3) уважение к воле умершего относительно того, следует ли дарить свои органы или нет (ст. 5);

4) диагностика смерти проводится независимой группой врачей, которая констатирует смерть мозга и выдает свидетельство о смерти, подписываемое тремя врачами, среди которых один должен быть невропатологом или нейрохирургом, а также руководителем службы соответствующего медицинского пункта или его заместителем (ст. 5);

5) распределение имеющихся органов среди пациентов, находящихся в очереди, регулируется медицинскими критериями с учетом территориального и клинического аспектов. При этом предпочтение отдается именно клиническому аспекту, учитывающему совместимость донора/реципиента и тяжесть пациента;

6) эксклюзивность центров, уполномоченных осуществлять трансплантацию органов и тканей (ст. 3) [12].

Национальным координационным органом системы трансплантации в Испании является Национальная организация трансплантаций, благодаря деятельности которой количество доноров ежегодно растет. Этот орган контролирует всю процедуру трансплантации, чтобы гарантировать справедливость и равенство доступа к трансплантации, соответствие критериям альтруизма, добровольность и анонимность пожертвований [19].

В Испании правительство выделяет значительные ресурсы на просвещение общественности по донорству умерших, а также на прием и поддержку персонала для восстановления органов. В стране широко распространено осуществление пропагандистской или рекламной деятельности по донорству человеческих клеток и тканей. Несмотря на то, что пандемия снизила активность испанской системы трансплантации, страна смогла постепенно возобновить деятельность в этой сфере, продемонстрировав устойчивость и способность быстрого восстановления системы здравоохранения в сложной эпидемиологической ситуации. Достижению таких результатов также способствовало внедрение плана реконструкции, разработанного Национальной организацией трансплантаций и автономными общинами.

Проведенный анализ правового регулирования трансплантации органов, тканей и клеток в таких ведущих странах мира, как США, Южная Корея и Испания позволяет сделать следующие выводы: трансплантационная деятельность в мире сегодня в значительной степени зависит не только от системы здравоохранения в государстве и доступности медицинской помощи, но и от религиозного или социального восприятия, законодательства о донорстве органов и роли общественности в этой сфере.



Страны мира отличаются между собой не только способностью обеспечить всех лиц необходимыми для трансплантации органами, но и наличием государственной поддержки и инфраструктуры здравоохранения, доступа к определённой трансплантации, а также уровнем безопасности, качества, эффективности донорства и трансплантации.

На формирование и реализацию государственной политики в исследуемой сфере влияет введенная в государстве модель согласия на трансплантацию органов, тканей и клеток, например модель предполагаемого согласия (Испания), модель дарения или пожертвования (США, Корея). Именно введенная в Испании модель предполагаемого согласия дала возможность стать мировым лидером по умершим донорам, а введенная модель дарения или пожертвования в Корее дала возможность стране стать мировым лидером по трансплантации печени от живого донора.

Государственная политика США в области трансплантации органов, тканей и клеток базируется на «модели дарения или пожертвования». Это, прежде всего, связано с тем, что обеспечение реализации прав и законных интересов человека в США встроены в ценности и убеждения, имеют высокий приоритет, начиная с Конституции и отражаясь в многочисленных законах, различных нормативных актах, ставящих приоритет автономии личности. Такой индивидуализм хорошо отражается и в системе здравоохранения, что подчеркивается попытками способствовать ориентированию на пациентов, введением информированного согласия на лечение.

Установлено, что в зарубежных странах сформирована эффективная инфраструктура в сфере трансплантации, созданы органы государственной власти, осуществляющие координацию деятельности и управление распределением, распространением и трансплантацией донорских органов (например, Сеть закупок и трансплантации органов в США, Корейское агентство донорства органов Министерства здравоохранения и социального обеспечения, Национальная организация трансплантаций в Испании).

Примером для подражания иными странами может быть такой позитивный зарубежный опыт осуществления трансплантации: доступность регистрации доноров (США, Корея), обмен информацией о донорах и реципиентах (США), культура донорства органов (Испания), осуществление пропагандистской и рекламной деятельности о донорстве органов, урегулированной на законодательном уровне (Испания), постоянное повышение квалификации медицинских работников, осуществляющих трансплантационную деятельность (Испания), существование программы вежливости доноров и поддержки их семей (Корея), наличие норм в законодательстве о защите прав живых доноров (Испания, Корея).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Теремецкий В.И., Ковальчук А.Ю., Федоренко Т.В., Орловская И.Г., Слюсар К.С. Формирование правовой базы для урегулирования различных видов взаимоотношений в сфере трансплантологии и её общих принципов. *Georgian Medical News*. No 2 (287) 2019. p. 147–152.
2. Теремецкий В.И., Румянцев О.П. Адміністративно-правові та біоетичні питання ксенотрансплантації в Україні. *Наукові записки. Серія: Право*. 2021. Вип. 10. С. 45–48.
3. About organ transplant centers. URL: <https://opotxfind.hrsa.gov/program>
4. Act on hospice and palliative care and decisions on life-sustaining treatment for patients at the end of life. URL: [https://elaw.klri.re.kr/eng\\_mobile/viewer.do?hseq=43945&type=part&key=38](https://elaw.klri.re.kr/eng_mobile/viewer.do?hseq=43945&type=part&key=38)
5. Global Activity in Organ Transplantation 2008 Estimates. URL: <http://www.transplant-observatory.org/download/data-reports-2008/>
6. Goldberg DS, Halpern SD, Reese PP. Deceased organ donation consent rates among racial and ethnic minorities and older potential donors. *Crit Care Med* 2013;41(2): 496-505
7. Internal Organs, etc. Transplant Act. URL: [https://elaw.klri.re.kr/eng\\_mobile/viewer.do?hseq=29060&type=part&key=36](https://elaw.klri.re.kr/eng_mobile/viewer.do?hseq=29060&type=part&key=36)
8. International report on organ donation and transplantation activities. Executive summary 2019. URL: [http://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2021/06/GODT2019-data\\_web\\_updated-June-2021.pdf](http://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2021/06/GODT2019-data_web_updated-June-2021.pdf)
9. International report on organ donation and transplantation activities. Executive summary 2019. URL: [http://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2021/06/GODT2019-data\\_web\\_updated-June-2021.pdf](http://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2021/06/GODT2019-data_web_updated-June-2021.pdf)
10. Korean Network for Organ Sharing (KONOS). URL: <https://www.konos.go.kr/konosis/index.jsp>
11. Lee HY, Jeon ES, Kang SM, Kim JJ. Initial Report of the Korean Organ Transplant Registry (KOTRY): Heart Transplantation. *Korean Circ J*. 2017 Nov;47(6):868-876. Doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.0403>
12. Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos. URL: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1979-26445>
13. Loupy, A., Aubert, O., Reese, P. P., Bastien, O., Bayer, F., & Jacquelinet, C. (2020). Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(20)31040-0
14. Más de 50.000 personas han donado sus órganos en nuestro país, lo que ha permitido salvar o mejorar la vida de más de 116.000 pacientes. URL: <https://www.msbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5352>
15. National Living Donor Assistance Center. URL: <https://www.livingdonorassistance.org/>
16. National Organ Transplant Act. URL: <https://www.congress.gov/bill/98th-congress/senate-bill/2048/titles>
17. Organ Donation Statistics. URL: <https://www.organdonor.gov/learn/organ-donation-statistics>
18. Organ Procurement and Transplantation Network. URL: [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1201/optn\\_bylaws.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1201/optn_bylaws.pdf)
19. Organización Nacional de Trasplantes. URL: <http://www.ont.es/Paginas/Home.aspx>
20. Rate of deceased organ donors in select countries in 2019. URL: <https://www.statista.com/statistics/406893/rate-of-organ-donation-by-deceased-donors-in-select-countries/>
21. Shaheen FA. Organ donation in the Middle East countries. *Ethn Dis*. 2009 Spring;19(1 Suppl 1):S1-16-7. PMID: 19484868
22. Statistics about organ donation. URL: <https://www.organdonation.nhs.uk/helping-you-to-decide/about-organ-donation/statistics-about-organ-donation/>
23. The Center for Korean Network for Organ Sharing. URL: <http://www.kdca.go.kr/contents.es?mid=a30109070000>
24. The Scientific Registry of Transplant Recipients. URL: <https://www.srtr.org/about-srtr/mission-vision-and-values/>
25. Won-Hyun Ch Organ donation in Korea in 2018 and an introduction of the Korea national organ donation system *Korean J Transplant* 2019; 33(4): 83-97 <https://doi.org/10.4285/jkstn.2019.33.4.83>

## SUMMARY

### SPECIFIC FEATURES OF LEGAL REGULATIONS OF ORGAN TRANSPLANTATION IN THE MOST DEVELOPED COUNTRIES

<sup>1</sup>Samsin I., <sup>2</sup>Kunev Yu., <sup>2</sup>Timush I., <sup>3</sup>Shakhman N.,  
<sup>4</sup>Chornyi H., <sup>4</sup>Baranchuk V.

<sup>1</sup>*Khmelnytsky University of Management and Law named after Leonid Yuzkov;* <sup>2</sup>*National Aviation University, Kyiv;* <sup>3</sup>*Kherson State University;* <sup>4</sup>*Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine*

The purpose of the article is to study the positive experience of the most developed countries in the field of transplantation and implementation of activities related to transplantation in order to determine possible ways to improve legal regulation in this area in Ukraine.

It has been concluded that the formation and implementation of the state policy in the researched area is influenced by the model of consent for organs, tissue and cells transplantation introduced in the state, for example, the model of presumed consent (Spain), the model of donation or deed of gift (USA, Korea). It has been indicated that an effective infrastructure in the field of transplantation was formed in foreign countries; state authorities were created to coordinate the activities and manage the distribution, expansion and transplantation of "imported" organs.

It has been offered to introduce such a positive experience of implementing transplantation into other countries of the world as: the availability of donors registration (USA, Korea), the exchange of information about donors and recipients (USA), the culture of organs donation (Spain), the implementation of propaganda and advertising activities on organs donation regulated at the legislative level (Spain), continuous professional development of medical employees involved in transplantation activities (Spain), the courtesy program for donors and support for their families (Korea), legislative norms on the protection of the rights of living donors (Spain, Korea).

**Keywords:** legal regulation, transplantation, a donor, a recipient, medical care with the use of transplantation, international experience.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ

<sup>1</sup>Самсин И.Л., <sup>2</sup>Кунев Ю.Д., <sup>2</sup>Тимуш И.С., <sup>3</sup>Шахман Н.В.,  
<sup>4</sup>Чёрный Г.А., <sup>4</sup>Баранчук В.В.

<sup>1</sup>*Хмельницкий университет управления и права им. Леонида Юзькова;* <sup>2</sup>*Национальный авиационный университет, Киев;* <sup>3</sup>*Херсонский государственный университет;* <sup>4</sup>*Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина*

Целью исследования является изучение положительного опыта ведущих зарубежных стран в области применения трансплантации и осуществления деятельности, связанной с трансплантацией, для определения возможных способов улучшения правового регулирования в этой сфере.

Сделан вывод, что на формирование и реализацию государственной политики в исследуемой сфере влияет введенная в государстве модель согласия на трансплантацию органов, тканей и клеток, например модель предполагаемого согласия (Испания), модель дарения или пожертвования (США, Корея). Указано, что в зарубежных странах сформирована эффективная инфраструктура в сфере трансплантации, созданы органы государственной власти, осуществляющие координацию деятельности и управление распределением, распространением и трансплантацией донорских органов.

Предложено в других странах мира внедрить этот позитивный опыт осуществления трансплантации: доступность регистрации доноров (США, Корея), обмен информацией о донорах и реципиентах (США), культура донорства органов (Испания), осуществление пропагандистской и рекламной деятельности о донорстве органов, урегулированной на законодательном уровне (Испания), постоянное повышение квалификации медицинских работников, осуществляющих трансплантационную деятельность (Испания), существование программы вежливости доноров и поддержки их семей (Корея), наличие норм в законодательстве о защите прав живых доноров (Испания, Корея).

## რეზიუმე

ორგანოთა ტრანსპლანტაციის სამართლებრივი რეგულაციის თავისებურებები მსოფლიოს წამყვან ქვეყნებში

<sup>1</sup>ი.სამსინი, <sup>2</sup>ი.კუნევი, <sup>2</sup>ი.ტიმუში, <sup>3</sup>ნ.შახმანი, <sup>4</sup>გ.ჩიორნი,  
<sup>4</sup>ვ.ბარანჩუკი

<sup>1</sup>ხმელნიცკის ლეონიდ იუზკოვის სახ. მართვისა და სამართლის უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ეროვნული საავიაციო უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>ხერსონის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>4</sup>იაროსლავ მუდროს სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საზღვარგარეთის წამყვანი ქვეყნების გამოცდილების შესწავლა ტრანსპლანტაციის გამოყენების სფეროსა და ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებულ საქმიანობაში, რაც საფუძვლად უნდა დაედოს სამართლებრივი რეგულაციის გაუმჯობესებას ამ სფეროში.

ავტორები დაასკენიან, რომ ამ სფეროში სახელმწიფო პოლიტიკის ფორმირებასა და რეალიზებაზე მოქმედებს სახელმწიფოში დადგენილი თანხმობის მოდელი ორგანოების, ქსოვილებისა და უჯრედების ტრანსპლანტაციაზე, მაგალითად, სავარაუდო თანხმობის მოდელი (ესპანეთი), ჩუქებისა და შემოწირულობის მოდელი (აშშ, კორეა). ნახვენებია, რომ საზღვარგარეთის ქვეყნებში ჩამოყალიბებულია ტრანსპლანტაციის სფეროს ეფექტური ინფრასტრუქტურა, შექმნილია სახელმწიფო მართვის ორგანოები, რომლებიც ახორციელებენ საქმიანობის კოორდინაციას და დონორული ორგანოების განაწილებას, გავრცელებასა და ტრანსპლანტაციის მართვას.

მოწოდებულია ტრანსპლანტაციის განხორციელების შემდეგი დადებითი გამოცდილება: დონორების რეგისტრაციის ხელმისაწვდომობა (აშშ, კორეა), ინფორმაციის მიმოცვლა დონორებისა და რეციპიენტების შესახებ (აშშ), ორგანოთა დონორობის კულტურა (ესპანეთი), პროპაგანდული და სარეკლამო საქმი-

ანობის განხორციელება ორგანოთა ტრანსპლანტაციის შესახებ, სამართლებრივად დარეგულირებული, ტრანსპლანტაციის განმასხორციელებელი მედიცინის მუშაკების კვალიფიკაციის მუდმივი ამაღლება (ესპა-

ნეთი), დონორების თავაზიანობისა და მათი ოჯახების მხარდაჭერის პროგრამის არსებობა (კორეა), ცოცხალი დონორების უფლებების დაცვის საკანონმდებლო ნორმების არსებობა (ესპანეთი, კორეა).

## МЕЖДУНАРОДНО-ПРАВОВЫЕ, РЕГИОНАЛЬНЫЕ И ОТРАСЛЕВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ СТАНДАРТЫ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОПЫТ УКРАИНЫ

<sup>1</sup>Муляр Г.В., <sup>1</sup>Журавель Я.В., <sup>2</sup>Музыка А.А., <sup>3</sup>Черняк Е.Ю., <sup>4</sup>Качинская М.А., <sup>5</sup>Орловская И.Г.

<sup>1</sup>Академия труда, социальных отношений и туризма, Киев; <sup>2</sup>Государственный научно-исследовательский институт МВД Украины, Киев; <sup>3</sup>Хмельницкий университет управления и права имени Леонида Юзькова; <sup>4</sup>Харьковский национальный университет внутренних дел; <sup>5</sup>Открытый международный университет развития человека «Украина», Киев, Украина

В условиях реформирования сферы здравоохранения перед Украиной стоит неотложная задача усовершенствовать нормативно-правовую базу в сфере здравоохранения, привести ее в соответствие с требованиями международно-правовых актов, в частности международно-правовыми стандартами в сфере здравоохранения. Международный стандарт выражается в международно-правовых нормах, которые развивают и конкретизируют принципы уважения гражданина не только в сфере здравоохранения, но и других сферах жизнедеятельности.

В рыночной экономике стандартизация выполняет три функции: экономическую – оптимизация расходов финансовых ресурсов государства на здравоохранение населения и содействие их эффективному использованию; социальную – включение в стандарт показателей качества объекта стандартизации, способствующих улучшению качества медицинской и фармацевтической помощи с учетом современного уровня развития науки; коммуникативную – достижение взаимопонимания в обществе посредством обмена информацией, выраженной стандартными терминами, едиными правилами деятельности и единой трактовкой понятий.

Что касается здравоохранения, то кроме определения самого стандарта, зависящего от его направления, уровня и объема, большое значение имеют аспекты и показатели качества. Стандарты в здравоохранении определяют как и что надо диагностировать или лечить, как организовать профилактический осмотр, каким должен быть результат. Поэтому весьма значимо на доктринальном уровне проанализировать имеющиеся медицинские стандарты в сфере здравоохранения, которые выступают средством обеспечения реализации права на охрану здоровья.

Цель исследования – определить особенности, проблемные вопросы, возникающие во время стандартизации в сфере здравоохранения и значение этого процесса для охраны здоровья населения Украины.

Основная задача – охарактеризовать стандартизацию в сфере здравоохранения как средство обеспечения реализации права на охрану здоровья в Украине.

**Материал и методы.** Материалом для выявления сущности стандартизации в сфере здравоохранения являются законодательство ЕС, Украины, информация ВОЗ, средств массовой информации, судебная практика Европейского суда по правам человека, политико-правовая публицистика, аналитические материалы, справочные издания и интернет-ресурсы.

Методологической основой исследования является совокупность общенаучных и специально-правовых методов научного познания, использование которых обусловлено целью, задачами и особенностями предмета научного поиска. Так, социологический и статистический методы использованы для обобщения эмпирических данных статьи. Благодаря логико-семантическому методу определены основные категории, связанные со стандартизацией в сфере здравоохранения. Методы анализа и синтеза использованы при определении понятия и существующих видов медицинских стандартов. С помощью сравнительно-правового метода изучен зарубежный опыт правового обеспечения стандартов в сфере здравоохранения.

**Результаты и обсуждение.** На сегодняшний день в Украине основной проблемой реализации права на охрану здоровья на нормативно-правовом уровне является несоответствие конституционного права на здравоохранение и медицинскую помощь основным международно-правовым стандартам, поскольку в международных договорах, участником которых является Украина, это право рассматривается гораздо шире и включает в себя социальное благополучие человека. При этом именно принципы правового обеспечения реализации права на охрану здоровья создают условия и определяют стандарты для реализации права на охрану здоровья.

По мнению разработчиков проекта Закона Украины «Об учреждениях здравоохранения и медицинском обслужива-

нии», стандартизация медицинской помощи – это деятельность, направленная на достижение оптимальной степени упорядочения медицинской помощи путем разработки и установления требований, норм, правил, характеристик, условий продукции, технологий, работ, услуг, применяемых в сфере здравоохранения [20]. Основными объектами стандартизации в здравоохранении являются права и обязанности населения и медицинских работников, медицинская информация и отчетность, управление и организация здравоохранения, кадры, образование, лекарственные средства, медицинские услуги. Признаками стандартов в сфере здравоохранения являются: обоснованность с научной, практической и технической точки зрения; реальность стандарта, когда объем медицинской помощи, требования к качеству медицинского обслуживания, содержащиеся в стандартах и предоставляемые каждому пациенту, определяются с учетом реальных финансовых, кадровых, материально-технических, образовательных условий в здравоохранении; надежность, т.е. соответствие принципам научно обоснованной медицинской практики; наличие единства мнений высококвалифицированных врачей относительно определения стандартов; четкая определенность, т.е. стандарт должен быть описан с помощью точных формальных определений, расписан кто конкретно и какую часть стандарта обеспечивает; действенность, что означает необходимость проведения периодического анализа и пересмотра ранее установленных стандартов и разработку механизма обеспечения или стимулирования выполнения установленных стандартов [13].

Международный стандарт в сфере здравоохранения имеет многоаспектный характер и регламентируется одновременно с регулированием отношений в сфере охраны окружающей природной среды, контроля за санитарно-эпидемиологической ситуацией, качества выпускаемой продукции и других факторов, влияющих на физиологическое и психологическое качество жизни человека. К международно-правовым стандартам в сфере здравоохранения относятся международные акты и документы, отвечающие следующим признакам: касаются прав человека в сфере здравоохранения и вопросов, связанных с общественным здоровьем; закреплены в международных универсальных документах; фиксируют минимальные стандарты – содержание или объем прав человека и позитивные обязательства государств. Примерами таких стандартов в сфере здравоохранения являются:

1. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине (далее – Конвенция) [9], в которой интересы и благо отдельного человека поставлены выше интересов общества или науки (ст. 2). Положения Конвенции гарантируют каждому гражданину равный доступ к медицинской помощи, предоставляемой в соответствии с профессиональными требованиями и стандартами [3]. Отметим, что Конвенция хотя и подписана, но не ратифицирована Украиной.

2. Люблинская хартия реформирования здравоохранения [11]. Её цель – сформулировать комплекс принципов, являющихся неотъемлемым элементом нынешних систем здравоохранения или же способных улучшить медицинское обслуживание в государствах Европейского региона. В ней отмечается, что улучшение здоровья и качества жизни населения являются значимой задачей здравоохранения.

3. Лиссабонская декларация по правам пациента [10], принятая в 1981 г. В соответствии с ней каждый пациент

(кроме прочего) имеет право получать помощь от врача, свободного от каких-либо внешних воздействий при принятии своих клинических или этических решений и право на принятие или отклонение духовной, или нравственной поддержки. В декларации отражен также принцип уважения автономии личности. Так, согласно п. а) раздела 10, при оказании медицинской помощи следует уважать человеческое достоинство и право пациентов на неприкосновенность частной жизни, а также их культурные и моральные ценности [10].

4. Международные медико-санитарные правила [12].

Рассмотрим основные существующие международные стандарты в сфере здравоохранения.

*Право на неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность* закреплено в таких международных стандартах в сфере здравоохранения, как:

1. Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека - в ст. 9 указано, что неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность личной информации требуют уважения [4]. Декларация уникальна тем, что регламентирует все стороны медицинской деятельности и научных исследований, касающиеся человека.

2. Лиссабонская декларация [10] - в ст. 8 указано, что а) информация, касающаяся состояния здоровья пациента, медицинских состояний, диагноза, прогноза или лечения и другая личная информация должна быть конфиденциальной даже после смерти; б) конфиденциальная информация может разглашаться только в случае, если пациент предоставит непосредственное согласие или такое разглашение прямо предусмотрено законом. Информацию могут сообщать другим лицам, оказывающим медицинскую помощь, исключительно при необходимости, если пациент явно не дал прямого согласия на раскрытие сведений; в) все идентификационные сведения о пациенте должны храниться. Защита данных осуществляется в соответствии с порядком их хранения.

3. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины [9] - в ст. 10 указано, что у каждого гражданина есть право на уважение частной жизни, основываясь на информации о его/ее состоянии здоровья и в региональном стандарте – Европейской хартии прав пациента [6] (в ст. 6 указано, что каждый имеет право на конфиденциальность личной информации, включая информацию о своем состоянии здоровья и предполагаемых диагностических либо терапевтических процедурах, в частности защиту его/ее приватности во время проведения диагностических осмотров, посещений медицинских специалистов). Указанные документы устанавливают стандарты для национального правового регулирования. Однако проблема ненадлежащего реального практического обеспечения прав пациентов обусловлена отсутствием общественного понимания ценности информации в сфере здравоохранения и независимостью национальных правовых политик относительно четкого регулирования конфиденциальности информации в сфере здравоохранения на законодательном уровне [1]. На сегодняшний день приходится констатировать, что отдельные права в сфере здравоохранения являются декларативными, имеют внутренние противоречия, несовершенный механизм реализации, а потому не в полной мере соответствуют европейским стандартам, что приводит к возникновению оснований для обжалования решений национальных судебных инстанций в Европейском суде по правам человека [33]. Так, в решении

этого суда по делу «Сидорова против России» указано, что «защита персональных данных, включая медицинскую информацию, имеет фундаментальное значение для осуществления человеком права на уважение его частной и семейной жизни, гарантированного в ст. 8 Конвенции. Уважение конфиденциальности данных о здоровье является жизненно важным принципом в правовых системах всех Договаривающихся Сторон Конвенции. Разглашение таких сведений может решающим образом повлиять на частную и семейную жизнь человека, а также на его социальное положение и профессиональную деятельность, пороча его и подвергая риску остракизма (см. «З. против Финляндии», 25 февраля 1997, § 95-96) [31].

На пути приближения к стандартам ЕС по защите персональных данных Украина ратифицировала Конвенцию о защите лиц в связи с автоматизированной обработкой персональных данных и Дополнительный протокол к ней [8], а также приняла Закон Украины «О защите персональных данных» [29], согласно ст. 23 которого полномочия по соблюдению законодательства о защите персональных (в частности медицинских) данных возложены на Уполномоченного Верховной Рады Украины по правам человека и суды. Однако учитывая несовершенство украинского законодательства, регулирующего сферу здравоохранения, в том числе вопрос сохранения медицинской тайны, не каждый врач знает, какие именно сведения являются объектом такой тайны, не говоря уже об осведомленности в процедуре и особенностях соблюдения тайны и предоставлении информации, составляющей медицинскую тайну [35].

*Право на квалифицированную медицинскую помощь* также предусмотрено в международных стандартах в сфере здравоохранения [6,9,10] и регламентировано в ч. 1 ст. 6 Основ законодательства Украины о здравоохранении [14]. Министерство охраны здоровья Украины (МОЗ Украины) утвердило Справочник квалификационных характеристик профессий работников. Выпуск 78. «Здравоохранение» (Справочник) [5], где определил основные задачи и квалификационные требования к медицинским работникам. Так, согласно Справочнику врач-педиатр, среди прочего, должен применять современные методы профилактики, диагностики, лечения, реабилитации и диспансеризации больных детей и подростков. Должен знать клинику, методы профилактики, диагностики и лечения основных соматических и инфекционных заболеваний, патологических состояний у детей; субъективные, объективные и специальные методы обследования детей, трактовку данных этих обследований; современную классификацию детских заболеваний; вопросы организации и задачи гигиенического обучения и воспитания детей. Однако Справочник не охватывает весь спектр профессий, которые сегодня пользуются спросом в сфере здравоохранения. В частности, речь идет о косметологических услугах, связанных с назначением медицинских препаратов и применением инъекций. Подобные услуги осуществляются при отсутствии единых государственных образовательных стандартов подготовки кадров для этой сферы и законодательной базы, регламентирующей деятельность косметологических учреждений в Украине.

Еще одной значимой составляющей международно-правовых стандартов в сфере здравоохранения является *информированное согласие*. Критериями правомерности согласия или отказа пациента от медицинского вмешательства являются: информированность, добровольность и компетентность. Так, в ст. 5 Конвенции о защите прав и достоинства

человека в связи с применением достижений биологии и медицины [9] указано, что любая медицинская процедура может проводиться только после того, как пациент свободно предоставит информированное согласие. В ст. 43 Основ законодательства Украины о здравоохранении указано, что «согласие информированного в соответствии со статьей 39 настоящих Основ пациента необходимо для применения методов диагностики, профилактики и лечения. Относительно пациента до 14 лет (малолетнего пациента), а также пациента, признанного в установленном законом порядке недееспособным, медицинское вмешательство осуществляется с согласия их законных представителей» [14]. Отсутствие такого согласия является нарушением международных и отраслевых стандартов в области здравоохранения, указывает на несоблюдение прав пациента во время медицинского вмешательства и ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинскими работниками [36].

Информация, которая должна быть предоставлена пациенту, состоит из медицинской информации как таковой и информации, касающейся предложенного медицинского вмешательства (но не методов лечения конкретного заболевания). Получив такую информацию, пациент должен подписать документ, удостоверяющий его согласие на медицинское вмешательство. Например, МОЗ Украины разработал и утвердил типовую форму информированного согласия пациента на проведение диагностики и лечения согласно клиническому протоколу медицинской помощи «COVID-19» [17,25]. В иных случаях для обозначения согласия используется специально определенная приказом МОЗ Украины форма № 003-6/о «Информированное добровольное согласие пациента на проведение диагностики, лечения и проведения операции и обезболивания» [7]. Она должна содержаться, в частности, в медицинской карте стационарного больного, а её копия предоставляться пациенту для ознакомления.

Перспективным направлением обеспечения реализации права на охрану здоровья в части доступа к медицинским услугам является разработка и утверждение *единого стандарта для медицинских работников, практикующих телемедицину*. Речь идет об использовании телекоммуникационных и информационных технологий для клинических, медицинских услуг в разных регионах страны, в том числе и удаленных, или для помощи врачам в случае экстренной ситуации быстрого реагирования с определением правильного диагноза [2]. В европейских странах успешное развитие телемедицины наблюдается в Норвегии, Дании, Германии, Эстонии, Финляндии, Франции и Италии. В последнее время растет спрос на телемедицину в Канаде, Китае, Японии и США [2]. Правовое регулирование телемедицины в Украине регламентировано приказом МОЗ Украины «Об утверждении нормативных документов по применению телемедицины в сфере здравоохранения» [23], где она определена как комплекс действий, технологий и мер, применяемых при оказании медицинской помощи, с использованием средств дистанционной связи посредством обмена электронными сообщениями.

Кроме международно-правовых стандартов в сфере здравоохранения, существуют региональные и отраслевые медицинские стандарты. Так, примером регионального медицинского стандарта является Европейская хартия прав пациента, содержащая 14 прав. К ним относятся право: на профилактические мероприятия; доступность; информацию; согласие; свободу выбора; конфиденциальность; ува-

жение ко времени пациента; соблюдение стандартов качества; безопасность; инновации; избегание, по возможности, страданий и боли; индивидуальный подход к лечению; подачу жалобы; компенсацию [6].

К сожалению, в украинской медицине отмечается несоблюдение большинства вышеуказанных прав. В качестве примера можно привести нарушение права на доступность паллиативной помощи и права на избежание, по возможности, страданий и боли, а также права на соблюдение стандартов качества такой помощи. Доступ к паллиативной помощи в Украине сегодня имеют только 15% паллиативных больных. В стране не хватает паллиативных отделений, хосписов и профессионального медицинского персонала [34], МОЗ Украины не утвердил стандарты качества предоставления такой помощи. К тому же действующая в Украине жесткая система контроля за оборотом опиоидных анальгетиков делает невозможным обеспечение нормального, цивилизованного доступа к абсолютно необходимым обезболивающим лекарствам для людей, страдающих от невыносимой боли.

Первой отраслевой разработкой медицинских стандартов в системе здравоохранения страны стали «Временные отраслевые унифицированные стандарты медицинских технологий диагностико-лечебного процесса стационарной помощи взрослому населению в лечебно-профилактических учреждениях Украины и Временных стандартов объемов диагностических исследований, лечебных мероприятий и критериев качества лечения детей» [26]. В настоящее время государственные социальные стандарты и государственные социальные гарантии регламентированы Законом Украины «О государственных социальных стандартах и государственных социальных гарантиях» [18]. В ст. 14-1 Закона Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении» указано, что отраслевыми стандартами в сфере здравоохранения являются: стандарт медицинской помощи (медицинский стандарт), клинический протокол, табель материально-технического оснащения, лекарственный формуляр [14]. В этой статье указано, что отраслевыми стандартами в сфере здравоохранения являются и «другие нормы, правила и нормативы, предусмотренные законами, регулирующими деятельность в сфере здравоохранения» и отмечено, что «соблюдение стандартов медицинской помощи (медицинских стандартов), клинических протоколов, таблиц материально-технического оснащения обязательно для всех учреждений здравоохранения, а также для физических лиц-предпринимателей, осуществляющих хозяйственную деятельность по медицинской практике [14].

Приведем пример протокола «Оказание медицинской помощи для лечения коронавирусной болезни (COVID-19)», утвержденный приказом МОЗ Украины от 02.04.2020 № 762 [25]. Протокол разработан в соответствии с Законом Украины «О внесении изменений в некоторые законы Украины по обеспечению лечения коронавирусной болезни (COVID-19)» [16]. В протоколе указано, что на момент его утверждения отсутствует специфическое противовирусное лечение коронавирусной болезни (COVID-19), протокол содержит информацию о лекарственных средствах, зарегистрированных с другими показаниями или не зарегистрированных в Украине. Впоследствии принят обновленный протокол, которым разрешено лечение вне протокола и применение незарегистрированных лекарственных средств [17]. Однако врачу придется назначать их на свой риск, поскольку, применяя лекарственные средства, даже, которые

уже разрешены, врач все равно рискует. Они могут быть вне протокола, вне регистрации (если на это дал согласие пациент), поскольку возможна физиологическая особенность или специфическая реакция организма. В итоге врач будет нести риск такого негативного влияния и юридическую ответственность за лечение пациента.

Примерный табель материально-технического оснащения учреждений здравоохранения и физических лиц-предпринимателей, оказывающих первичную медицинскую помощь, утвержден приказом МОЗ Украины от 26.01.2018 № 148 (в ред. от 08.04.2019 № 797) [15]. Для отдельных видов и составляющих медицинской помощи утверждены таблицы материально-технического оснащения, в то время как другие по сей день не стандартизированы, ввиду чего качество и количество необходимого медицинского оборудования существенно отличается в отдельных медицинских учреждениях.

Врачебный формуляр относится к отраслевым стандартам в сфере здравоохранения. Примером такого стандарта является Государственный формуляр лекарственных средств – руководство по рациональному использованию лекарственных средств, содержащее перечень зарегистрированных в Украине лекарственных средств, который включает качественные, эффективные, безопасные, экономически целесообразные лекарственные средства, что доказано доказательной медициной и практикой медицинского применения [29]. МОЗ Украины утвердил Положение о Государственном формуляре лекарственных средств, которым установил требования к структуре, содержанию, разработке, пересмотру и обновлению Государственного формуляра как основы региональных формуляров лекарственных средств и локальных формуляров лекарственных средств учреждений здравоохранения. В Положении отмечено, что Государственный формуляр соотносится с медицинскими стандартами, унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи, утвержденными приказами МОЗ Украины, в части фармакотерапии. Определены также структура и содержание Государственного формуляра [29].

В 2019 г. в соответствии со статьей 14-1 Основ законодательства Украины о здравоохранении [14], Методикой создания формуляров лекарственных средств и Положения о Государственном формуляре лекарственных средств, утвержденных приказом МОЗ Украины «О создании формулярной системы обеспечения лекарственными средствами учреждений здравоохранения» от 22.07.2009 № 529 [29], во исполнение Концепции развития фармацевтического сектора отрасли здравоохранения Украины на 2011–2020 годы, утвержденной приказом МОЗ Украины от 13.09.2010 № 769 (в редакции от 30.09.2013) [22], отраслевой программы стандартизации медицинской помощи на период до 2020 года, утвержденной приказом МОЗ Украины от 16.09.2011 № 597 (с изменениями от 23.05.2014 № 355) [21], с целью дальнейшего усовершенствования государственной формулярной системы рациональных, высокоэффективных и экономически целесообразных методов фармакотерапии на принципах доказательной медицины приказом МОЗ Украины от 22.04.2021 № 792 утвержден 13 выпуск Государственного формуляра лекарственных средств [24]. Государственный формуляр содержит всеобщую информацию, основные разделы и приложения. Основные разделы формуляра структурированы по группам лекарственных средств, применяемых в фармакотерапевтическом лечении болезней и состояний в соответствии с направлением медицины, в

которых преобладает консервативная терапия. Лекарственные средства в Государственном формуляре систематизированы по международному непатентованному названию. Информация о лекарственных средствах, которые включены в Государственный формуляр, подается в соответствии с форматом формулярной статьи. Источником наполнения формулярной статьи является действующая Инструкция по медицинскому применению оригинального лекарственного средства, зарегистрированного в Украине; при отсутствии регистрации в Украине оригинального лекарственного средства используется Инструкция генерического лекарственного средства, которое первым было зарегистрировано в Украине. Формулярные статьи разработаны только на монопрепараты, поскольку они являются приоритетными для включения в формуляр [24].

Региональный формуляр – перечень лекарственных средств с наибольшей доказательной базой по их эффективности, безопасности и экономически выгодному использованию в данном регионе [29]. В п. 5 Положения о региональном формуляре лекарственных средств указано, что Региональный формуляр разрабатывается Форумным комитетом МОЗ АРК, структурными подразделениями по вопросам здравоохранения областных, Киевской и Севастопольской городских госадминистраций на основе Государственного формуляра лекарственных средств в виде международных непатентованных названий лекарственных средств с учетом действующих отраслевых стандартов и протоколов медицинской помощи и имеющихся ресурсов [29].

В 2009 году утверждено Положение о локальном формуляре лекарственных средств учреждения здравоохранения [29] (далее – Положение), а в 2014 и 2020 годах в него внесены изменения, способствовавшие усилению контроля за оборотом лекарственных средств. В Положении указано, что Основой локального формуляра лекарственных средств учреждения здравоохранения является Государственный формуляр лекарственных средств [29]. Локальный формуляр – это перечень лекарственных средств с наибольшей доказательной базой по их эффективности, безопасности и экономически выгодному использованию средств учреждения здравоохранения [29]. В п. 5.2 Положения указано, что локальный формуляр состоит из международных непатентованных названий по фармакотерапевтическим группам, определенным в Государственном формуляре лекарственных средств. В состав Локального формуляра входит также алфавитный указатель лекарственных средств по международным непатентованным названиям с соответствующим указанием торговых названий, определенных по результатам закупки [29].

Следует отметить, что в 2011 году утверждена Отраслевая программа стандартизации медицинской помощи на период до 2020 года [21]. По мнению ее разработчиков, программа должна направлена на совершенствование управления в здравоохранении, обеспечение ориентированного на пациента качества, клинически эффективной и безопасной медицинской помощи. Такую цель, по мнению разработчиков этой программы, можно достичь при условии применения единых подходов к лицензированию, сертификации, аккредитации и аттестации. В методологическом плане основой разработанной программы стала Методика разработки и внедрения медицинских стандартов медицинской помощи на основе доказательной медицины [28] (далее – Методика). В Методике определен механизм разработки и внедрения

научно-обоснованных медицинских стандартов и унифицированных клинических протоколов предоставления медицинской помощи на основе доказательной медицины. В комплект медико-технологических документов включены: адаптированное клиническое руководство (основа); стандарты медицинской помощи, разрабатываемые в ограниченном количестве в соответствии с приоритетами системы здравоохранения для наиболее актуальных медицинских проблем; новый клинический протокол медицинской помощи, который утверждается путем выбора клинической установки, подлежащей применению на территории Украины, ее перевода на украинский язык или изложения на английском языке или языке оригинала; унифицированный клинический протокол медицинской помощи, разрабатываемый на основе стандарта медицинской помощи (классический способ) или на основе адаптированной клинической установки при отсутствии стандарта медицинской помощи (прямой или сокращенный способ).

В Методике разработки и внедрения медицинских стандартов медицинской помощи на основе доказательной медицины очерчены Основные этапы разработки медико-технологических документов и утвержден Порядок обработки медико-технологических документов [28].

В 2012 г. приказом МОЗ Украины утверждена: Методика разработки и внедрения медицинских стандартов медицинской помощи на основе доказательной медицины; Методика разработки системы индикаторов качества медицинской помощи; Положение о мультидисциплинарной рабочей группе по разработке медицинских стандартов (унифицированные клинические протоколы) медицинской помощи на основе доказательной медицины; Положение о реестре медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи [28].

Приведем виды стандартов, которыми следует пользоваться при оказании медицинской помощи, согласно действующему украинскому законодательству: 1) клинический маршрут пациента – алгоритм движения пациента по структурным подразделениям учреждения здравоохранения или различным учреждениям, которые вовлечены в оказание помощи при конкретном состоянии или заболевании; 2) унифицированный клинический протокол; 3) новый клинический протокол.

Акцентируем внимание на принадлежности утверждения документа, его форме в случае нормативного закрепления требований. Например, клинический маршрут пациента разрабатывается в произвольной форме с учетом особенностей соответствующего учреждения здравоохранения. Клинический маршрут служит инструментом внедрения клинических протоколов в практику при оказании медицинской помощи пациентам. Нормативно не установлен субъект его утверждения. Считаем, что им должен быть руководитель медучреждения.

Новые клинические протоколы представляют собой два вида, которые отличаются подходом к заключению. Так, новый клинический протокол, утвержденный МОЗ Украины (переведенный на государственный язык), будет считаться нормативно-правовым актом. Однако такой же протокол, утвержденный МОЗ Украины путем ссылки на источник размещения или публикации, при изложении документа, например на английском языке, не является нормативно-правовым актом, поскольку утвержденная ссылка на источник его размещения не является нормой права, а также отсутствует перевод его текста на государственный язык.

Переведенный и утвержденный генеральным директором учреждения здравоохранения или другим уполномоченным лицом в соответствии с уставом новый клинический протокол будет нормативным актом локального характера, обязательным для конкретного учреждения здравоохранения. Новые клинические протоколы, утвержденные приказом здравоохранения, не являются локальными протоколами. Однако они являются нормативными документами локального характера, сфера действия которых – конкретное учреждение здравоохранения [30].

Обращаем внимание, что создание локальных протоколов не предусмотрено в учреждениях здравоохранения, начиная с 2017 г. [28]. Однако наличие локальных клинических протоколов (маршрутов пациентов) согласно унифицированным клиническим протоколам и медицинским стандартам в соответствии с профилем структурного подразделения предусмотрены в п. 3.13 Стандартов аккредитации заведений здравоохранения, утвержденных приказом МОЗ Украины, от 14.03.2011 № 142 [32]. Следовательно, имеет место нормативная неопределенность.

Таким образом, охрана здоровья и жизнь граждан являются приоритетной сферой, в которой осуществляется адаптация законодательства Украины к законодательству ЕС в рамках процесса интеграции Украины в ЕС. В соответствии с Законом Украины «Об Общегосударственной программе адаптации законодательства Украины к законодательству Европейского Союза» [19] адаптация законодательства Украины в сфере здравоохранения осуществляется как первоочередной этап выполнения Общегосударственной программы.

**Вывод.** В статье проанализированы международные стандарты в сфере здравоохранения: Люблинская хартия по реформированию здравоохранения, Конвенция о правах человека и биомедицине, Лиссабонская декларация по правам пациента, Международные медико-санитарные правила. Определены основные требования и стандарты, закрепленные в международных актах: равный доступ к медицинской помощи, которая должна предоставляться в соответствии с профессиональными требованиями и стандартами; уважение к человеческому достоинству; обеспечение права пациентов на неприкосновенность частной жизни, а также их культурных и нравственных ценностей при оказании медицинской помощи; обеспечение права на неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность; обеспечение права на квалифицированную медицинскую помощь; информированное согласие на любое медицинское вмешательство.

Рассмотрены региональные и отраслевые медицинские стандарты в сфере здравоохранения. Доказано, что работа по стандартизации медицинской помощи и приведению ее к требованиям международных стандартов в сфере здравоохранения в Украине продолжается, а соблюдение ратифицированных Украиной международных стандартов в этой сфере является целью и программной установкой для ее успешного реформирования.

Установлено, что основными объектами стандартизации в сфере здравоохранения являются права и обязанности населения и медицинских работников, медицинская информация и отчетность, управление и организация здравоохранения, кадры, образование, лекарственные средства, медицинские услуги. Выделены перспективные направления совершенствования (развития) законодательства в сфере здравоохранения, к которым отнесена паллиативная помощь, телемедицина, косметология. Доказана целесообраз-

ность разработки стандартов для медицинских работников, практикующих телемедицину, косметологию, а также оказывающих паллиативную помощь.

Акцентируется внимание на том, что опыт развития западноевропейских стран, их высокие стандарты в сфере здравоохранения обеспечены, прежде всего, материальными ценностями, а потому не могут быть в неизменном виде перенесены на украинские реалии без адаптации к национальным традициям.

Доказано, что в украинской системе здравоохранения отмечаются многочисленные случаи несоблюдения и нарушения прав человека на здравоохранение, определенных на уровне международных стандартов, требований и правил.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балинская О.М., Теремецкий В.И., Жаровская И.М., Щирба М.Ю., Новицкая Н.Б. Право пациента на конфиденциальность в сфере здравоохранения. *Georgian Medical News*. 2021. № 12 (321). С. 147–153.
2. Булеца С. Телемедицина: переваги та недоліки в правовому полі. *Право України*. 2020. № 3. С. 49–60.
3. Валах В. Право дитини-пацієнта на тактовне лікування. *Право України*. 2020. № 3. С. 85–96.
4. Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека. Принята на 33-й сессии Генеральной конференции ЮНЕСКО 19.10.2005. URL: [https://www.un.org/ru/documents/ecl\\_conv/declarations/bioethics\\_and\\_hr.shtml](https://www.un.org/ru/documents/ecl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml)
5. Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Вип. 78. Охорона здоров'я: наказ МОЗ України від 29.03.2002 № 117. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ5907>
6. Европейская хартия прав пациентов от 15.11.2002. URL: [https://e-stomatology.ru/detstom/zakons/prilozenie\\_28.pdf](https://e-stomatology.ru/detstom/zakons/prilozenie_28.pdf)
7. Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу. Форма первинної облікової документації № 003-6/о: наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 (в ред. від 09.12.2020 № 2837). URL: [http://search.ligazakon.ua/1\\_doc2.nsf/link1/RE21010.html](http://search.ligazakon.ua/1_doc2.nsf/link1/RE21010.html)
8. Конвенція про захист осіб у зв'язку з автоматизованою обробкою персональних даних від 28.01.1981. Страсбург. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_326](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_326)
9. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину від 04.04.1997. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_334#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text)
10. Лиссабонская декларация относительно прав пациента от 01.10.1981. Принята на 34-ой Всемирной Медицинской Ассамблее. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990\\_016](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_016)
11. Люблинская хартия реформирования здравоохранения от 19.06.1996. URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0012/113304/E55363R.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/113304/E55363R.pdf)
12. Міжнародні медико-санітарні правила від 23.05.2005. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897\\_007](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897_007)
13. Муляр Г.В. Адміністративно-правове забезпечення реалізації права на охорону здоров'я: монографія. Київ: Людмила, 2020. 428 с.
14. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 № 2801-XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>



15. Примірний таблиць матеріально-технічного оснащення закладів охорони здоров'я та фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу: наказ МОЗ України від 26.01.2018 № 148 (в ред. від 08.04.2019 № 797). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12#Text>

16. Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19): Закон України від 30.03.2020 № 539-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/539-20#Text>

17. Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 11.11.2021 № 2495. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2495282-21#Text>

18. Про державні соціальні стандарти та державні соціальні гарантії: Закон України від 05.10.2000 № 2017-III. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2017-14>

19. Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу: Закон України від 18.03.2004 № 1629-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1629-15#Text>

20. Про заклади охорони здоров'я та медичне обслуговування: законопроект від 08.01.2014 № 3850. URL: <https://www.apteka.ua/article/275695>

21. Про затвердження Галузевої програми стандартизації медичної допомоги на період до 2020 року: наказ МОЗ України від 16.09.2011 № 597 (зі змінами від 23.05.2014 № 355). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0597282>

22. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України: наказ МОЗ України на 2011-2020 роки від 13.09.2010 № 769 (в ред. від 27.03.2022). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10#Text>

23. Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини у сфері охорони здоров'я: наказ МОЗ України від 19.10.2015 № 681. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1400-15#Text>

24. Про затвердження тринадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності: наказ МОЗ України від 22.04.2021 № 792. URL: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ32796.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32796.html)

25. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 02.04.2020 № 762. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#Text>

26. Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критеріїв якості лікування дітей: наказ МОЗ України від 27.07.1998 № 226. URL: [https://zakononline.com.ua/documents/show/85122\\_534832](https://zakononline.com.ua/documents/show/85122_534832)

27. Про захист персональних даних: Закон України від 01.06.2010 № 2297-VI. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text>

28. Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України: наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12#Text>

29. Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я: наказ МОЗ України від 22.07.2009 № 529 (в ред. від 30.10.2020).

URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1003-09#Text>

30. Сенюта І.Я. Актуальні правові питання у сфері стоматології. Імплантологія. Парадонтологія. Остеологія. 2019. № 3 (55). С. 12–16.

31. Сидорова проти Росії (Sidorova v. Russia): рішення Європейського суду з прав людини у справі від 28.05.2019. URL: <https://www.echr.com.ua/translation/sprava-sidorova>

32. Стандарти акредитації закладів охорони здоров'я наказ МОЗ України від 14.03.2011 № 142 (в ред. від 29.10.2021). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0680-11#Text>

33. Теремецький В. И., Муляр Г. В. Гармонізація діяльності національних судів з практикою ЄСПЛ в контексті захисту медичних прав. Вісник Маріупольського державного університету. Серія: Право. 2020. Вип. 20. С. 101–112.

34. Теремецький В.І., Муляр Г.В. Адміністративно-правове забезпечення прав паліативних пацієнтів: український та міжнародний досвід. Вісник Луганського державного університету внутрішніх справ імені Е.О. Дідоренка. 2020. № 2(90). С. 170–181.

35. Терешко Х. Правомірне розголошення медичної таємниці: деякі аспекти. Право України. 2020. № 3. С. 97–108.

36. Teremetskyi V., Avramova O. Informed voluntary consent for medical intervention. Advanced research biobank and pathophysiology. 2018. Issue 01 (February) P. 72–78.

## SUMMARY

### INTERNATIONAL AND LEGAL, REGIONAL AND SPECIALIZED MEDICAL STANDARDS IN THE HEALTH CARE SECTOR: EXPERIENCE OF UKRAINE

<sup>1</sup>Muliar G., <sup>1</sup>Zhuravel Ya., <sup>2</sup>Muzyka A., <sup>3</sup>Cherniak O., <sup>4</sup>Kachynska M., <sup>5</sup>Orlovska I.

<sup>1</sup>Academy of Labour of Social Relations and Tourism, Kyiv; <sup>2</sup>State Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Kyiv; <sup>3</sup>Leonid Yuzkov Khmelnytskyi University of Management and Law; <sup>4</sup>Kharkiv National University of Internal Affairs; <sup>5</sup>Open International University of Human Development "Ukraine", Kyiv, Ukraine

The purpose of the article is to study specific features, problematic issues that arise during standardization in the health care sector, as well as the significance of this process for protecting the health of the population of Ukraine. The materials for identifying the essence of standardization in the health care sector were the legislation of the EU, Ukraine, as well as information from the WHO, the mass media, the caselaw of the European Court of Human Rights, political and legal publicism, analytical materials, reference editions and Internet resources. The methodological basis of the study is a set of general scientific and special legal methods of scientific cognition, the use of which is determined by the purpose, objectives and specific features of the subject matter of scientific inquiry.

International, regional and specialized medical standards in the health care sector have been analyzed. The main requirements and standards enshrined in international acts have been highlighted. It has been established that the main objects of standardization in the health care sector are the rights and obligations of the population and medical workers, medical information and reporting, management and organization of health care, personnel, education, medicinal products, medical services, etc. The expediency of developing standards for medical workers

practicing telehealth, cosmetology, as well as providing palliative care has been proved.

**Keywords:** standardization, standards in the health care sector, international acts, medicinal products, medical services, privacy.

## РЕЗЮМЕ

### МЕЖДУНАРОДНО-ПРАВОВЫЕ, РЕГИОНАЛЬНЫЕ И ОТРАСЛЕВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ СТАНДАРТЫ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОПЫТ УКРАИНЫ

<sup>1</sup>Муляр Г.В., <sup>1</sup>Журавель Я.В., <sup>2</sup>Музыка А.А.,  
<sup>3</sup>Черняк Е.Ю., <sup>4</sup>Качинская М.А., <sup>5</sup>Орловская И.Г.

<sup>1</sup>Академия труда, социальных отношений и туризма, Киев;  
<sup>2</sup>Государственный научно-исследовательский институт МВД Украины, Киев; <sup>3</sup>Хмельницкий университет управления и права имени Леонида Юзькова; <sup>4</sup>Харьковский национальный университет внутренних дел; <sup>5</sup>Открытый международный университет развития человека «Украина», Киев, Украина

Цель исследования – определить особенности и проблемные вопросы, возникающие во время стандартизации в сфере здравоохранения и значение этого процесса для охраны здоровья населения.

Материалом для выявления сущности стандартизации в сфере здравоохранения являются законодательство ЕС, Украины, информация ВОЗ, средства массовой информации, судебная практика Европейского суда по правам человека, политико-правовая публицистика, аналитические материалы, справочные издания и интернет-ресурсы. Методологической основой исследования является совокупность общенаучных и специально-правовых методов научного познания, использование которых обусловлено целью, задачами и особенностями предмета научного поиска.

Проанализированы международные, региональные и отраслевые медицинские стандарты в сфере здравоохранения. Выделены основные требования и стандарты, закрепленные в международных актах. Установлено, что основными объектами стандартизации в сфере здравоохранения являются права и обязанности населения и медицинских работников, медицинская информация и отчетность, управление здравоохранением и его организация, кадры, образование, лекарственные средства, медицинские услуги. Доказана целесообразность разработки стандартов для медицинских работников, практикующих телемедицину, косметологию, а также оказывающих паллиативную помощь.

## რეზიუმე

საერთაშორისო სამართლებრივი, რეგიონალური და სექტორული სამედიცინო სტანდარტები ჯანდაცვის სფეროში: უკრაინის გამოცდილება

<sup>1</sup>გ.მულარი, <sup>1</sup>ია.ჟურაველი, <sup>2</sup>ა.მუსიკა, <sup>3</sup>ე.ჩერნიაკი,  
<sup>4</sup>მ.კაჩინსკაია, <sup>5</sup>ი.ორლოვსკაია

<sup>1</sup>შრომის, სოციალური ურთიერთობებისა და ტურიზმის აკადემია, კიევი; <sup>2</sup>უკრაინის შს-ს სახელმწიფო კვლევითი ინსტიტუტი, კიევი; <sup>3</sup>ხმელნიცკის მენეჯმენტისა და სამართლის უნივერსიტეტი; <sup>4</sup>ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>5</sup>ადამიანის განვითარების ღია საერთაშორისო უნივერსიტეტი “უკრაინა”, კიევი, უკრაინა

სტატიის მიზანია შეისწავლოს ის მახასიათებლები, პრობლემური საკითხები, რომლებიც წარმოიქმნება ჯანდაცვის სექტორში სტანდარტიზაციის დროს, ასევე ამ პროცესის მნიშვნელობა უკრაინის მოსახლეობის ჯანმრთელობის დასაცავად. ჯანდაცვის სფეროში სტანდარტიზაციის არსის იდენტიფიცირების მასალები იყო ევროკავშირის, უკრაინის კანონმდებლობა, ასევე ინფორმაცია ჯანმო-დან, მედიდან, ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს იურისპრუდენციიდან, პოლიტიკური და იურიდიული ჟურნალისტიკა, ანალიტიკური მასალები, საცნობარო პუბლიკაციები და ინტერნეტ-რესურსები. კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენს სამეცნიერო ცოდნის ზოგადი სამეცნიერო და სპეციალურ-სამართლებრივი მეთოდების ერთობლიობა, რომელთა გამოყენება განისაზღვრება სამეცნიერო კვლევის საგნის მიზნებით, ამოცანებითა და თავისებურებით.

გაანალიზებულია საერთაშორისო, რეგიონალური და ინდუსტრიის სამედიცინო სტანდარტები ჯანდაცვის სფეროში. ხაზგასმულია საერთაშორისო აქტებით გათვალისწინებული ძირითადი მოთხოვნები და სტანდარტები. დადგენილია, რომ ჯანდაცვის სფეროში სტანდარტიზაციის ძირითად ობიექტებს წარმოადგენს მოსახლეობისა და მედიცინის მუშაკების უფლებები და მოვალეობები, სამედიცინო ინფორმაცია და ანგარიშგება, ჯანდაცვის მენეჯმენტი და ორგანიზაცია, პერსონალი, განათლება, მედიკამენტები, სამედიცინო მომსახურება. დადასტურდა სტანდარტების შემუშავების მიზანშეწონილობა ტელემედიცინის, კოსმეტოლოგიის და პალიატიური დახმარების განხორციელების სფეროში.

## ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ КОРРУПЦИИ ПРИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПКАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

<sup>1</sup>Логвиненко Б.А., <sup>2</sup>Подольяка А.М., <sup>3</sup>Дьомин Ю.М., <sup>4</sup>Колесникова И.А., <sup>5</sup>Салаева К.А.

<sup>1</sup>Днепропетровский государственный университет внутренних дел;

<sup>2</sup>Межрегиональная академия управления персоналом, Киев; <sup>3</sup>Адвокат, Киев;

<sup>4</sup>Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков;

<sup>5</sup>Харьковский национальный университет внутренних дел, Украина

Значимость сферы здравоохранения как составляющей общественной жизни и здоровья, а также как социальной ценности не вызывает сомнений. Состояние здоровья напрямую связано с полнотой жизнедеятельности человека и успешным развитием любого государства. При этом значительный ущерб показателям здоровья наносят не только заболевания, но и коррупция в сфере здравоохранения. Прежде всего, это касается различных коррупционных рисков и проявлений коррупции во время государственных закупок лекарственных средств, что негативно отражается на показателях как общественного, так и личного здоровья.

Во многом процедура государственной закупки лекарственных средств направлена на минимизацию коррупционных рисков. Однако нередко её реализация порождает явления, имеющие коррупционные признаки или создающие предпосылки для возникновения коррупции. Принимая во внимание, что коррупция во время государственной закупки лекарственных средств наносит существенный вред национальным системам здравоохранения, целесообразным является основательный научный анализ возможных коррупционных рисков и проявлений с целью консолидации усилий для их дальнейшей минимизации и окончательного преодоления.

Цель исследования – компаративный анализ распространенных проявлений коррупции и коррупционных рисков во время государственных закупок лекарственных средств в Украине и зарубежных государствах для поиска эффективных путей противодействия таким случаям.

Основными задачами исследования являются сравнение процедур государственных (публичных) закупок лекарственных средств, определение основных коррупционных рисков и проявлений во время их реализации, оценка наносимых ими угроз, а также выявление путей противодействия таким случаям с учетом национального и зарубежного опыта.

**Материал и методы.** Эмпирической основой исследования стали положения зарубежного законодательства, национальных нормативно-правовых актов в сфере здравоохранения. Теоретической основой выступают исследования, посвященные различным аспектам противодействия коррупции в сфере медицины, способам недопущения и минимизации случаев коррупционных проявлений, усовершенствованию мер противодействия коррупции во время государственных закупок лекарственных средств. Выбор методов исследования обусловлен целью, задачами и предметом научной статьи. При этом во время научного поиска применялись как общенаучные, так и специальные методы исследования. Например, компаративный метод позволил сравнить масштабы распространения исследуемой проблемы в отдельно взятых государствах. Сравнительно-правовой метод способствовал рассмотрению международных и национальных норм, связанных с противодействием коррупции во время государственных закупок лекарственных

средств. Метод системного анализа позволил выявить основные причины и факторы, способствующие возникновению коррупционных рисков во время государственных закупок лекарственных средств. Формально-правовой метод использовался при изучении международных документов и аналитических отчетов о реализации противодействия коррупционным проявлениям во время государственных закупок лекарственных средств. Методы формальной логики использованы при определении основных путей и механизмов противодействия коррупции во время государственных закупок лекарственных средств в современных условиях.

**Результаты и обсуждение.** Важнейшей составляющей национальной системы здравоохранения для любого из государств мира является обеспечение населения эффективными и безопасными лекарственными средствами, а также продукцией медицинского назначения. Это касается фармацевтической поддержки в обычный период, предоставления отдельным группам населения жизненно-необходимых лекарств, обеспечения населения вакцинами и лекарственными средствами в период эпидемических (пандемических) угроз.

Тема коррупции в медицинской сфере является не новой и давно представляет собой предмет научных исследований ученых многих стран. Существуют исследования, изучающие положительный опыт реализации антикоррупционной политики и возможности его применения в некоторых странах. Так, В.И. Теремецкий и В.И. Демьянчук [6] проанализировали организационную структуру специализированных антикоррупционных институций, законодательство некоторых зарубежных стран и методы реализации политики в сфере противодействия коррупции. В научной публикации коллектива авторов [12], посвященной проблеме коррупции и усилению антикоррупционных усилий в сфере здравоохранения во время пандемии COVID-19, рассмотрены коррупционные проявления на различных уровнях: от бытового (мошеничество и растрата лекарственных средств, кумовство) до государственного (фальсификация государственных контрактов, непрозрачность в управлении, злоупотребление властью). При этом как в обычный, так и в чрезвычайный период государственные закупки лекарственных средств являются неотъемлемой частью фармацевтической поддержки населения. Вместе с тем эта деятельность часто сопровождается коррупционными рисками, возрастающими пропорционально нагрузке на систему здравоохранения. Несомненно, угрозой и вызовом для национальных систем здравоохранения в последние годы стала пандемия COVID-19, принесящая не только значительные утраты среди человечества, но и деструктивно повлиявшая на многие экономические, политические, культурные и социальные составляющие общественной жизни.

Потребность в лекарственных средствах, медицинской продукции и надлежащем количестве вакцин вызвала необходимость более значимого присутствия государства на

фармацевтическом рынке, апробации новых процедур и порядка проведения государственных (публичных) закупок, внедрения способов предотвращения и минимизации коррупции. В этом аспекте некоторые ученые указывают, что коррупция и чрезвычайные ситуации подпитывают друг друга, порождая еще больший кризис. Увеличение количества средств, необходимых для борьбы с чрезвычайными ситуациями, потребность в срочном предоставлении помощи или пакетов экономических стимулов, а также риск неправомерного влияния на политические меры создают идеальные условия для коррупции, увеличивая риски её возникновения, и, в то же время, ослабляя наличие предотвращающих механизмов [10]. По результатам описания 100 коррупционных схем в регионах Украины за 2020 год в сфере закупок имели место следующие схемы: а) закупка товаров и услуг по завышенным ценам. Предоставление незаконных и необоснованных преимуществ при проведении тендеров; б) формирование технических задач для тендеров под конкретного участника; в) закупка ненужных, нецелесообразных работ, товаров и услуг; г) злоупотребление бюджетными средствами при проведении закупок товаров и услуг, направленных на предотвращение COVID-19 [7].

Следует указать, что проведение государственных закупок в Украине во многом урегулировано законом «О публичных закупках» от 25.12.2015 № 922-VIII [5]. Для обеспечения конкурентной среды в Украине создана электронная система публичных закупок ProZorro, дающая возможность государственным и коммунальным заказчикам объявлять тендеры на закупку товаров, работ и услуг для нужд государства либо территориальной общины, так как участие в открытой тендерной процедуре позволяет создать равные условия для потенциальных поставщиков.

В этой связи И.С. Демченко отмечает, что активное использование учреждениями здравоохранения системы электронных закупок ProZorro, которая характеризуется открытостью и «прозрачностью», представляется эффективным механизмом осуществления публичных закупок и предупреждения коррупции [1].

Джиллиан Клэр Колер и Дейдре Диманческо исследуя коррупционные риски в сфере государственных фармацевтических закупок, отмечают необходимость внедрения открытых контрактов и электронных закупок для повышения прозрачности и подотчетности, как эффективных мер противодействия коррупции. При этом ученые отмечают положительный опыт функционирования украинской системы электронных закупок ProZorro, а также чилийской системы закупок фармацевтических препаратов CENABAST [9].

К положительным моментам в аспекте противодействия коррупции во время государственных закупок лекарственных средств следует отнести начало функционирования государственного предприятия «Медицинские закупки Украины». С 25.10.2018 года эта организация является единой, обеспечивающей централизованную закупку качественных лекарств и медицинских изделий за счет государственного бюджета. Ключевым заданием госпредприятия «Медицинские закупки Украины» стало формирование прозрачной, эффективной, конкурентной и экономной касательно средств налогоплательщиков системы публичных закупок товаров медицинского назначения [2].

Однако противодействие пандемии COVID-19 зачастую требует со стороны государства оперативных действий, что влечет за собой создание особых процедур. Например, в Украине такие меры нашли отражение в Постановлении Ка-

бинета Министров от 22.09.2021 № 1012 «Некоторые вопросы закупки лекарственных средств, необходимых для осуществления мер, направленных на предотвращение возникновения и распространения, локализацию и ликвидацию вспышек, эпидемий и пандемий острой респираторной болезни COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2» [3]

Ссылаясь на данные организации Transparency International, Нино Джапарашвили [8] подчеркивает, что одной из наиболее уязвимых сфер для коррупции во время пандемии COVID-19 является закупка вакцин и материалов, что обусловлено беспрецедентностью масштабов производства, распределения и распространения вакцин от COVID-19 по всему миру. При этом возрастают риски попадания на рынки сбыта некачественных и фальсифицированных вакцин, кражи вакцин при их распределении, утечки экстренного финансирования, предназначенного для разработки и распространения вакцин, nepoтизм, фаворитизм и прочие негативные явления. Безусловно, с этим следует согласиться, однако напрашивается вопрос: как возникает коррупция во время государственных закупок с использованием электронной системы?

Отвечая на этот вопрос, следует обратить внимание на то, что получившая множество положительных отзывов как в Украине, так и за рубежом система ProZorro все же не является идеальной и оставляет место для возникновения коррупционных рисков. Так, генеральный директор государственного предприятия «ПРОЗОРРО» В. Задворный сам перечисляет существующие схемы в государственных закупках: 1) использование спарринг-партнеров, где участники тендерной закупки договариваются между собой о победе или же вовсе не являются конкурентами при проведении торгов; 2) допуск компаний-нарушительниц тендерных правил и оштрафованных Антимонопольным комитетом Украины, к участию в торгах; 3) выигрыш связанных компаний, которые принадлежат одному лицу или членам одной семьи. Проверить связаны ли компании между собой возможно в Едином государственном реестре юридических лиц, однако закупщиками участие таких компаний в торгах зачастую не отклоняется; 4) победа фиктивных предприятий, где нет необходимого оборудования и штата работников, а опыт деятельности по специальности зачастую отсутствует, что порой не «смущает» заказчика; 5) дробление закупок, которое проводится с целью сокращения подачи документов участниками либо же недопущения до принятия участия в торгах зарубежных предприятий; 6) дискриминация участников, сущность которой состоит в искусственном установлении требований, применимых к единственному участнику торгов, что автоматически сужает количество желающих принять участие в тендере; 7) избирательность при определении победителей, когда заказчик по-разному оценивает участников тендеров при одинаковых нарушениях, отклоняя одних и признавая победителями других [4].

Обращая внимание на перечисленные коррупционные схемы во время государственных закупок с использованием системы электронных закупок, остается только предположить масштабы коррупционных проявлений без ее использования. Так, по данным Управления ООН по наркотикам и преступности (УНП ООН) примерно 10-25% процентов всех средств, потраченных на медицинские закупки во всем мире, теряются из-за коррупции. В Европейском Союзе 28% случаев коррупции в сфере здравоохранения относятся непосредственно к закупке медицинского оборудования. Эти цифры относятся к «обычным» условиям и не учитывают

Таблица. Государственные закупки лекарственных средств: коррупционные риски и меры противодействия

Стадия закупки	Проявления коррупции	Меры противодействия
Подготовка	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фальсификация типа или количества лекарственного средства;</li> <li>2. Создание искусственных преград для участников тендера, расширение или сокращение такого списка;</li> <li>3. Тендерные предложения, составленные в пользу конкретного поставщика или представляемого им медицинского препарата;</li> <li>4. Подделка документации;</li> <li>5. Денежное вознаграждение недобросовестными поставщиками должностных лиц организации заказчика;</li> <li>6. Дробление закупки.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Равный и полноценный доступ к информации, касающейся критериев проводимого тендера;</li> <li>2. Предоставление всем уполномоченным участникам возможности принять участие в тендере;</li> <li>3. Мониторинг и анализ рынка лекарственных средств, их стоимости, качества и доступности;</li> <li>4. Анализ рынка для определения экономически наиболее выгодного предложения и проведение предварительных рыночных консультаций с возможными поставщиками;</li> <li>5. Проверка надежности потенциальных поставщиков на предмет позитивной истории по договорам поставки и отсутствия у них фактов привлечения к юридической ответственности за коррупционные или связанные с коррупцией действия;</li> <li>6. Отсутствие конфликта интересов (иных связей) между потенциальным поставщиком и должностными лицами заказчика;</li> <li>7. Проверка на предмет отсутствия у потенциального поставщика фактов нарушения правил конкуренции и искажения результатов тендеров;</li> <li>8. Наличие системы внешнего надзора за соблюдением правил государственных закупок.</li> </ol>
Закупка	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проведение тендера под влиянием неправомерной выгоды;</li> <li>2. Проведение тендера под влиянием давления со стороны руководства организации заказчика;</li> <li>3. Упущение из вида конфликтов интересов, которые могут оказать влияние на результаты тендера;</li> <li>4. Необоснованная дисквалификация отдельных участников;</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обеспечение прозрачного и открытого процесса проведения тендера с использованием информационно-коммуникационных технологий;</li> <li>2. Участие международных организаций в сфере здравоохранения и противодействия коррупции;</li> <li>3. Своевременная реакция на потенциальные и явные конфликты интересов. Механизмы разрешения таких конфликтов;</li> <li>4. Установление четких и прозрачных правил проведения государственных закупок за счет бюджетных средств</li> </ol>
Поставка	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фальсифицированные счета;</li> <li>2. Завышенные контракты;</li> <li>3. Переписанные условия контракта;</li> <li>4. Нарушение сроков и условий поставки</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обнародование информации о проведенной процедуре государственной закупки и договоре поставки лекарственных средств;</li> <li>2. Отчетность и открытость для общественного контроля;</li> <li>3. Проведение официальных аудитов;</li> <li>4. Независимая оценка эффективности и контроль соблюдения условий поставки.</li> </ol>

множества обстоятельств. Для предотвращения подобных ситуаций и гарантирования наилучших условий при проведении закупок необходимо обеспечить большую прозрачность в таких процедурах.

Главным образом это может быть достигнуто при соблюдении баланса между оперативностью проведения закупки лекарственных средств, сохранением антикоррупционных мер и эффективностью реагирования на возникающие угрозы. Отдельные из таких мер должны включать в себя: выделение ресурсов для проведения выборочных проверок качества поставляемых товаров и услуг, поощрение гражданского общества и представителей СМИ к проведению мониторинга процесса закупки и объявление о тщательном аудите транзакций, имевших место во время действия чрезвычайной ситуации [10].

Изучая деструктивное влияние коррупции, Тарин Виан приходит к выводу, что она вместе с отсутствием прозрачности и подотчетности в медицине подрывает здоровье, ограничивая равный доступ к медицинским услугам

и финансовой защите. Обратная пропорциональность, по мнению эксперта, состоит в том, что в странах с большим уровнем коррупции население в меньшей степени удовлетворено качеством медицинских услуг. При этом коррупция наносит вред не только здоровью, но и его детерминантам: качеству воды, санитарным нормам, продуктам питания и условиям проживания [11].

Принимая за основу предложенную Джиллиан Клэр Колер и Дейдре Диманческо [9] таблицу коррупционных рисков при проведении публичных торгов, нами определены основные проявления коррупции и меры противодействия во время государственных закупок лекарственных средств (таблица).

**Вывод.** Коррупция является актуальной проблемой для сферы государственных закупок, однако коррупционные риски существенно возрастают во время действия чрезвычайных ситуаций, например, пандемии COVID-19. Государственная закупка лекарственных средств является чрезвычайно значимой и вместе с тем, довольно подверженной

таким рискам процедурой. Угрозы, несущие в себе проявления коррупции во время государственных закупок лекарственных средств, отражаются не только на экономике страны, но и на показателях общественного здоровья населения, его трудоспособности и жизнедеятельности в целом.

Значимость рассматриваемого вопроса обуславливает необходимость соблюдения баланса между оперативностью проведения закупки лекарственных средств, сохранением антикоррупционных мер и эффективностью реагирования на возникающие угрозы.

Широкое освещение процедур государственных закупок лекарственных средств с использованием систем электронных торгов в совокупности с открытостью и подотчетностью такой деятельности, способны выступить надлежащими инструментами в недопущении коррупционных проявлений. Значимым моментом является также учет возможных проявлений коррупции на каждой стадии государственной закупки, что позволяет сконцентрировать усилия на мерах противодействия и надлежащей реакции государства на противоправные действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демченко І.С. Корупція та громадське здоров'я: точки дотику та правове регулювання. Реформування системи охорони здоров'я: корупційні ризики та способи їх усунення: матеріали «круглого столу» (м. Харків, 5 груд. 2019 р.). ред. кол.: Н.О. Гуторова, В.М. Пашков, В.С. Батиргареева. Харків: Право, 2019. 14-34.
2. Державне підприємство «Медичні закупівлі України» (ДП МЗУ, ДП «Медзакупівлі України»). Available from: <https://medzakupivli.com/uk/pro-mzu/pro-nas> [Accessed 11th January 2022].
3. Деякі питання закупівлі лікарських засобів, необхідних для здійснення заходів, спрямованих на запобігання виникненню і поширенню, локалізацію та ліквідацію спалахів, епідемій та пандемій гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2: постановка Кабінету Міністрів України від 22.09.2021 № 1012. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1012-2021-%D0%BF#Text> [Accessed 12th January 2022].
4. Полищук Оксана. ProZorro: сім схем обходу – сім методів боротьби з тим. Available from: <https://www.ukrinform.ua/rubric-economy/2543102-prozorro-sim-shem-obhodu-sim-metodiv-borotbi-z-tim.html> [Accessed 13th January 2022].
5. Про публічні закупівлі: Закон України від 25.12.2015 № 922-VIII. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/922-19#Text> [Accessed 11th January 2022].
6. Теремецький В.І., Дем'янчук В.А. Міжнародний досвід реалізації антикорупційної політики. Право і безпека. 2017. № 4. С. 67-72.
7. 100 корупційних схем в регіонах України за 2020 рік: документ-опис. 68 с. Available from: <https://tpr.org.ua/news/100-korupsiynykh-skhem-v-rehionakh-ukrainy/> [Accessed 13th January 2022].
8. Covid-19 Procurement and Global Challenges to Access to Information (ATI). Available from: <https://kq.freepressunlimited.org/wp-content/uploads/2021/07/COVIDATI.FPU2021.pdf> [Accessed 13th January 2022].
9. Jillian Clare Kohler and Deirdre Dimancesco. The risk of corruption in public pharmaceutical procurement: how anti-corruption, transparency and accountability measures may reduce this risk. Global health action 2020, Vol. 13, No. Sup1. Anti-corrup-

tion, Transparency and Accountability. Available from: <https://doi.org/10.1080/16549716.2019.1694745>.

10. Jon Vrushi and Roberto Martínez B. Kukutschka. Why fighting corruption matters in times of COVID-19. Available from: <https://www.transparency.org/en/news/cpi-2020-research-analysis-why-fighting-corruption-matters-in-times-of-covid-19> [Accessed 12th January 2022].

11. Taryn Vian. Anti-corruption, transparency and accountability in health: concepts, frameworks, and approaches. Global Health Action. Vol. 13. 2020. Issue sup 1: Anti-corruption, Transparency and Accountability Available from: <https://doi.org/10.1080/16549716.2019.1694744> [Accessed 13th January 2022].

12. Teremetskiy V., Duliba Ye., Kroitor V., Korchak N., Makarenko O. Corruption and Strengthening Anti-Corruption Efforts in Healthcare During the Pandemic of COVID-19. Medico-legal journal. 2021. Vol. 89 (1). P. 25-28. Doi: 10.1177/0025817220971925.

## SUMMARY

### COUNTERACTION TO CORRUPTION DURING PUBLIC PROCUREMENT OF MEDICINAL PRODUCTS

<sup>1</sup>Lohvynenko B., <sup>2</sup>Podoliaka A., <sup>3</sup>Domin Yu., <sup>4</sup>Kolesnikova I., <sup>5</sup>Salaieva K.

<sup>1</sup>Dnipropetrovsk State University of Internal Affairs; <sup>2</sup>Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv; <sup>3</sup>Advocate, Kyiv; <sup>4</sup>Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv; <sup>5</sup>Kharkiv National University of Internal Affairs, Ukraine

The purpose of the article is to carry out a comparative analysis of common manifestations of corruption and corruption risks during public procurement of medicinal products in Ukraine and foreign countries in order to find effective ways to counteract to such cases. The materials of the research were the provisions of foreign legislation, national regulatory legal acts in the health care sector. Theoretical basis of the article is research focused on various aspects of combating corruption in the field of medicine, ways to prevent and minimize cases of corruption manifestations, improvement of anti-corruption measures during public procurement of medicinal products. The authors of the article have used comparative, comparative and legal, historical and legal, formal and legal methods, methods of formal logic, method of system analysis. It has been concluded that the problem of corruption is not new for public procurement area. However, corruption risks increase significantly during emergency situations. Public procurement of medicinal products is an extremely important and at the same time rather prone procedure to such risks. Threats of corruption manifestations during public procurement of medicinal products affect not only the country's economy, but also the indicators of the public health of the population, its working ability and vital function in the whole. The importance of the studied issue determines the need to strike a balance between the promptness of conducting the procurement of medicinal products, the preservation of anti-corruption measures and the effectiveness of response to emerging threats. Wide coverage of procedures of public procurement of medicinal products with the usage of electronic trading systems together with the demonstrativeness and accountability of such activities, can act as appropriate tools to prevent corruption manifestations. Taking into account the possible manifestations of corruption at each stage of public procurement is an important

matter. It allows us to focus on counteraction measures and the proper response of the state to illegal actions.

**Keywords:** corruption, medicinal products, government procurement, public purchase of medicinal products carried out by entities linked to the State, legislation in the health care sector, anti-corruption measures

## РЕЗЮМЕ

### ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ КОРРУПЦИИ ПРИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПКАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

<sup>1</sup>Логвиненко Б.А., <sup>2</sup>Подольяка А.М., <sup>3</sup>Дьомин Ю.М.,  
<sup>4</sup>Колесникова И.А., <sup>5</sup>Салаева К.А.

<sup>1</sup>Днепропетровский государственный университет внутренних дел; <sup>2</sup>Межрегиональная академия управления персоналом, Киев; <sup>3</sup>Адвокат, Киев; <sup>4</sup>Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков; <sup>5</sup>Харьковский национальный университет внутренних дел, Украина

Цель исследования - компаративный анализ распространенных проявлений коррупции и коррупционных рисков во время государственных закупок лекарственных средств в Украине и зарубежных государствах для поиска эффективных путей противодействия таким случаям.

Материалом исследования явились положения зарубежного законодательства и национальных нормативно-правовых актов в сфере здравоохранения. Теоретической основой статьи являются исследования, посвященные различным аспектам противодействия коррупции в сфере медицины, способам недопущения, минимизации случаев коррупционных проявлений и усовершенствования мер противодействия коррупции во время государственных закупок лекарственных средств. В статье использовались компаративный, сравнительно-правовой, историко-правовой, формально-правовой методы, методы формальной логики и системного анализа.

Сделан вывод, что проблема коррупции не является новой для сферы государственных закупок. Однако коррупционные риски существенно возрастают при чрезвычайных ситуациях. Государственная закупка лекарственных средств является весьма значимой и подверженной рискам процедурой. Угрозы, несущие в себе проявления коррупции во время государственных закупок лекарственных средств, отражаются не только на экономике страны, но и на показателях общественного здоровья населения, его трудоспособности и жизнедеятельности в целом. Значимость рассматриваемого вопроса диктует необходимость соблюдения баланса между оперативностью проведения закупки лекарственных средств, сохранением антикоррупционных мер и эффективностью реагирования на возникающие угрозы. Широкое освещение процедур государственных закупок лекарственных средств с использованием систем электронных торгов в совокупности с открытостью и подотчетностью такой деятельности способны выступить надлежащими инструментами в недопущении коррупционных проявлений. Значимым моментом является учет возможных проявлений коррупции на каждой стадии государственной закупки, что позволяет сконцентрировать усилия на мерах противодействия и надлежащей реакции государства на противоправные действия.

## რეზიუმე

მედიკამენტების სახელმწიფო შესყიდვისას კორუფციის წინააღმდეგ ბრძოლა

<sup>1</sup>ბ.ლოგვინენკო, <sup>2</sup>ა.პოდოლიაკა, <sup>3</sup>ი.დომინი,  
<sup>4</sup>ი.კოლესნიკოვა, <sup>5</sup>კ.სალაევა

<sup>1</sup>დნეპროპეტროვსკის შინაგან საქმეთა სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>პერსონალის მართვის რეგიონთაშორის აკადემია, კიევი; <sup>3</sup>ადვოკატი, კიევი; <sup>4</sup>იაროსლავ მუდრის სახ. სამართლის ეროვნული უნივერსიტეტი, ხარკოვი; <sup>5</sup>ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიის მიზანია უკრაინასა და საზღვარგარეთის ქვეყნებში მედიკამენტების სახელმწიფო შესყიდვისას კორუფციისა და კორუფციული რისკების საერთო გამოვლინებების შედარებითი ანალიზი ეფექტური გზების მოძიებისათვის მსგავსი შედეგების აღკვეთისათვის.

კვლევის მასალებს წარმოადგენდა უცხოური კანონმდებლობის დებულებები, ჯანდაცვის სფეროს ეროვნული რეგულაციები; სტატიის თეორიულ საფუძველს - მედიცინის სფეროში კორუფციასთან ბრძოლის სხვადასხვა ასპექტების კვლევა, კორუფციის შემთხვევების პრევენცია და მინიმიზაცია, მედიკამენტების სახელმწიფო შესყიდვისას ანტიკორუფციული ღონისძიებების გაუმჯობესება.

კვლევაში გამოყენებული იყო შედარებითი, შედარებით-სამართლებრივი, ისტორიულ-სამართლებრივი, ფორმალურ-სამართლებრივი მეთოდები, ფორმალური ლოგიკის და სისტემური ანალიზის მეთოდები. გამოტანილია დასკვნა, რომ კორუფციის პრობლემა სახელმწიფო შესყიდვებისთვის ახალი არ არის. თუმცა, კორუფციის რისკები მნიშვნელოვნად იზრდება საგანგებო სიტუაციების დროს. მედიკამენტების სახელ-მწიფო შესყიდვა უადრესად მნიშვნელოვანი პროცედურაა და ამავდროულად საკმაოდ მიდრეკილი მსგავსი რისკების მიმართ. მედიკამენტების სახელმწიფო შესყიდვისას კორუფციის გამოვლენის მატარებელი საფრთხეები გავლენას ახდენს არა მხოლოდ ქვეყნის ეკონომიკაზე, არამედ მოსახლეობის საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის, მისი შრომისუნარიანობისა და ზოგადად ცხოვრების ინდიკატორებზე. განსახილველი საკითხის მნიშვნელობა განსაზღვრავს ბაღის დაწყების აუცილებლობას მედიკამენტების შესყიდვის ოპერატიულობას, ანტიკორუფციული ღონისძიებების დაცვასა და წარმოშობილ საფრთხეებზე რეაგირების ეფექტურობას შორის. ელექტრონული ვაჭრობის სისტემების გამოყენებით მედიკამენტების სახელმწიფო შესყიდვების პროცედურების ფართო გაშუქება, ასეთი აქტივობების ღიაობასა და ანგარიშგადებულებასთან ერთად, შეიძლება გახდეს კორუფციის პრევენციის სათანადო ინსტრუმენტი. მნიშვნელოვანი მომენტია სახელმწიფო შესყიდვების თითოეულ ეტაპზე კორუფციის შესაძლო გამოვლინების გათვალისწინება, რაც საშუალებას იძლევა ფოკუსირება მოხდეს კონტროლებზე და სახელმწიფოს შესაბამის რეაქციაზე სამართლისწინააღმდეგო ქმედებებზე.

## THE SHORT- AND LONG-TERM IMPACTS OF INTRAOSSEOUS CATHETERIZATION TRAINING ON MEDICAL STAFF'S READINESS TO STABILIZE CRITICAL PATIENTS AT THE PEDIATRIC EMERGENCY DEPARTMENT

Kikodze N., Nemsadze K., Anuluwap O., Enoch O., Intskirveli M.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Administration of fluids and drugs to pediatric patients during resuscitation necessitates frequent use of intravenous access. However, establishment of an intravenous access can be time consuming, challenging, and difficult in critically ill pediatric patients. Depending on the situation, techniques like umbilical catheter placement, venous cut-down, central venous catheterization are not an option. A rapid and effective alternative route for infusion of fluids and drugs in the emergency care of pediatric patients is the use of intraosseous (IO) line [2,8,9]. The bone marrow spaces inside the bone cavity are not collapsible unlike veins, making it readily available for use. Also, fluids, resuscitation drugs and blood products given through this route would go rapidly into the central circulation at about the same rate as an intravenous access [4,5,8,10].

The American Heart Association (AHA), the UK resuscitation council and the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) have widely accepted and approved the use of the intraosseous line as a first line method of resuscitation in cardiac arrest and first or second line in peri-arrest situation. It was discussed to transfuse fluids, blood products and a variety of drugs. [1,3,11]. Despite these indications, the use of intraosseous access is not a prominent feature in actual emergency cases and studies describing its use across diverse emergency department and hospital settings are blurry, particularly from low and lower-middle-income countries.

All emergency physicians are required to attend these vocational training programs with some frequency every 2 years or once every 3 years. Also, international conferences or congresses held in emergency care include practical training courses in intraosseous injection. Because of this, a doctor or resident who is less proficient in this methodology is empowered to demonstrate practical skills in this methodology.

To our knowledge, the use of intraosseous access has not been established in Georgia and it's not readily used in the settings of either pediatric or adult emergency care.

Therefore, the groundwork should be laid in Georgia for the introduction of bone injection methodology as an alternative way when peripheral vein catheterization is not possible. As it is accepted in the Western countries medical systems – by conducting practical classes at conferences and congresses. Also, at this stage, BLS, ACLS, ATLS and PALS courses are being established in Georgia, part of which is the training in intraosseous injection techniques.

The main purpose of study at this stage was to determine the need for repeated training for staff. A further aim was to divide trained physicians into two conditional groups: the first group who use this methodology after training and the second group who do not use it in the practice.

**Material and methods.** To achieve our study purpose, a total of 16 doctors from emergency departments of two pediatric clinics in Georgia were trained in theoretical and practical skills of intraosseous catheter placement, contraindications, and catheterization techniques.

The aim of the training was for the physicians to gain the competence to successfully administer an IO infusion if IV access failed in an emergency.

In brief, the curriculum of this training contains the following: (i) A short interactive lecture in IO access: guidelines, algorithm, indications (failed IV access or resuscitation), contraindications (e.g. nonintact bone), location for IO puncture (e.g. proximal part of tibia).

(ii) Practice: skill stations with a plastic bone, an IO set per each participant and one instructor per four participants. After demonstration every participant administers a full IO infusion including fixation technique.

The handling of the IO needle is crucial for success. Each participant received feedback after practical demonstration of the skill.

Staff testing was conducted before the start of the training. Relevant post-testing was also conducted after the training sessions. As can be seen from the pre-test and post-test results (short-term), the training was successful. Physicians have mastered new theoretical and practical skills (Table 1).

The average time for the procedure is about 2 minutes when performed by experienced medical personnel with a suitable device like EZ-IO [5,7,13]. This technique, in capable and skillful hands, can attain relatively quick resuscitation but it's not without risk of life-threatening complications.

Most of the doctors in this study were female, one was male. Most were over the age of 40, with medical experience of 2 to 5 years working as a pediatric emergency physician. Five of these physicians actively used the appropriate methodology in the management of severe patients when peripheral venous catheterization was impossible and complete indication was intraosseous catheterization (Table 2).

Table 1. Paired Samples Statistics Pre-test and the first Post-Test Comparison

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	Sig.
Pre-test	7.62	26	4.500	.882	.001
PostT	13.88	26	5.309	1.041	

Table 2. Paired Samples Statistics Pre-test and Long-term Post-Test Comparison

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	Sig.
Pre-test	7.62	26	4.500	.882	.024
LT Post-Test	9.65	26	5.051	.991	



We used paired sample t-test to compare pre- and post-test scores among groups, as well as independent sample t-test to compare scores among participants who performed the procedure between the post-test and the long-term post-test and those who didn't perform it (Fig.).

Statistical calculations were performed by SPSS.

**Results and discussion.** Exam scores differed statistically significantly between the pre (mean:7.62, SD:4.5) and post-test (mean:9.65, SD:5.05) groups ( $p<0.001$ ), as well as between the post-test and long-term control post-test groups (mean:13.88, SD:5.3) ( $p<0.05$ ). Test scores, as could be expected, decreased on average over time.

While the first post-test results didn't differ statistically significantly ( $p=0.521$ ) the results of the second post-test (long-term) differed statistically significantly between the groups of 5 physicians who had practically performed the procedure between the post-tests, and those who didn't perform the procedure ( $p<0.001$ ).

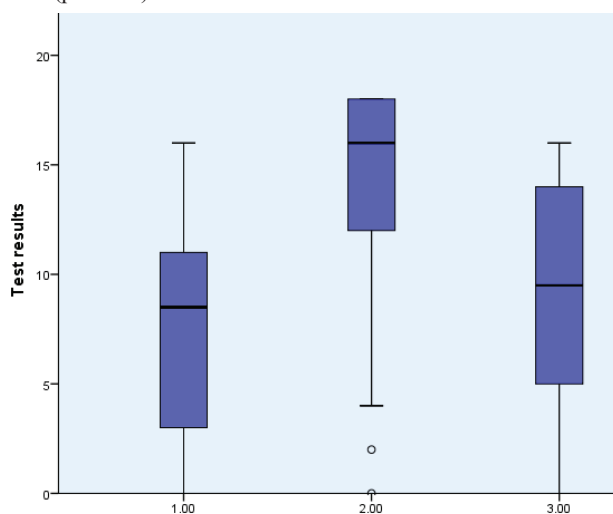


Fig. Pre-test vs short term post test vs long-term post test

We suggest that if the methodology is used by a physician, the need for active repetitive training in practice every two years will suffice.

If physicians do not apply this methodology in practice, this practical skill and theoretical knowledge will lead to repeated trainings every 6 months. An interesting link was also found between medical experience and the age of physicians using this methodology.

We observed that the younger the doctor and the less clinical experience he has, the more easily and often they use the intraosseous catheterization method. The IO route is reemerging in pediatric emergency care due to its effectiveness, also its ease and practical use. It is generally acknowledged as an adequate "plan B" in emergency situations where the use of peripheral IV access has failed usually after 3 attempts or about 90 seconds.

One of the major advantages of the intraosseous route is that its technique requires little or no experience to acquire expertise, it is readily accepted and frequently used by medical personnel trained in it [9]. The limiting factor of use of this route would be lack of training and low indication in the neonatal critical care life support guidelines. In this case, there is high focus on the use of umbilical venous access alone [6,9,12]. This study is to help pave way for further research work and consequent use of this method in emergency care of critically ill pediatric patients.

The emergency medical personnel should become more skilled in a technique that will enhance their ability to resuscitate critically ill pediatric patients who in the past would have suffered debilitating consequences due to lack of establishment of intravenous access [12,15]. Comprehensive application of this technique in prehospital setting and emergency unit will benefit pediatric patients with shock, status epilepticus and those in need of fluids. It would invariably help decrease the mortality rate in these patients [12,14,15].

The convenience and preference of use of the intraosseous access is vast, the most important being its ease of use and how fast it is. Its low rate of complication is a very valid point and the increase in risk of the complication has been shown to be proportional to the length of keeping the catheter in place [8,11,16]. This is the reason why the most optimal amount of time for placement is less than 24 hours or as soon as venous access can be achieved [17].

**Conclusion.** One of the major advantages of the intraosseous route is that its technique requires little or no experience to acquire expertise, it is readily accepted and frequently used by medical personnel trained in it [9]. The limiting factor of use of this route would be lack of training and low indication in the neonatal critical care life support guidelines, as in our case. In this case, there is high focus on the use of umbilical venous access alone [6,9,12]. This study is to help pave way for further research work and consequent use of this method in emergency care of critically ill pediatric patients, which requires training and repeated training sessions.

**Acknowledgment.** It is worked out in the framework of the project of Shota Rustaveli National Science Fund of Georgia (project # PhD\_F\_17\_81)/

## REFERENCES

1. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. 2015. (Accessed 15th June 2018, at <https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/part-12-pediatric-advanced-life-support/>)
2. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesth Analg* 2017; 105:344–350.
3. De Caen AR, Reis A, Bhutta A. Vascular access and drug therapy in pediatric resuscitation. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;55(4):909–27
4. Drinker, C., Drinker, K., & Lund, C. (1922). The circulation in the mammalian bone marrow. *American Journal of Physiology*, 61, 1–92.
5. Engle, W. (2016). Intraosseous access for administration of medications in neonates. *Clinics in Perinatology*, 33, 161–168.
6. Hazinski, M. (Ed.). (2016). Recognition and management of cardiac arrest. *Pediatric advanced life support provider manual* (pp. 163–164). Dallas: American Heart Association.
7. Horton MA, Beamer C. Powered intraosseous insertion provides safe and effective vascular access for pediatric emergency patients. *Pediatr Emerg Care*. 2018;24(6):347–350
8. JM;, B. (n.d.). Intraosseous drug administration in children and adults during cardiopulmonary resuscitation. Retrieved May 02, 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698894/>
9. Jonathan A. Anson, M.D. Vascular Access in Resuscitation: Is There a Role for the Intraosseous Route? Vol. 120, 1015–1031. *Anesthesiology* April 2019.

10. Nagler, J. (2011, June 02). Intraosseous catheter placement in Children: Nejm. Retrieved May 02, 2021, from <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc0900916>
11. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18) Suppl 3: S729–S767. Erratum in *Circulation*. 2011;123(6): e236
12. Pfister CA, Egger L, Wirthmüller B, Greif R. Structured training in intraosseous infusion to improve potentially lifesaving skills in pediatric emergencies - Results of an open prospective national quality development project over 3 years
13. Smith R, Davis N, Bouamra O, Lecky F. The utilization of intraosseous infusion in the resuscitation of pediatric major trauma patients. *Injury*. 2015;36(9):1034–1038
14. Phillips L, Brown L, Campbell T, Miller J, Proehl J, Youngberg B. Recommendations for the use of intraosseous vascular access for emergent and nonemergent situations in various health care settings: a consensus paper. 2017;123(6):
15. Smith R, Davis N, Bouamra O, Lecky F. The utilization of intraosseous infusion in the resuscitation of pediatric major trauma patients. *Injury*. 2005;36(9):1034–1038
16. United Kingdom Resuscitation Council. Advanced Pediatric Life Support Guidelines. 2015. (Accessed 15th June 2018, at <https://www.resus.org.uk/resuscitation-guidelines/paediatric-advanced-life-support/>).
17. Reuter-Rice K<sup>1</sup>, Patrick D, Kantor E, Nolin C, Foley J. Characteristics of Children Who Undergo Intraosseous Needle Placement, *Advanced Emergency Nursing Journal* 2017; 37(4):301-307.

## SUMMARY

### THE SHORT- AND LONG-TERM IMPACTS OF INTRAOSSEOUS CATHETERIZATION TRAINING ON MEDICAL STAFF'S READINESS TO STABILIZE CRITICAL PATIENTS AT THE PEDIATRIC EMERGENCY DEPARTMENT

**Kikodze N., Nemsadze K., Anuluwap O., Enoch O., Intskirveli M.**

*David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia*

The introduction of intraosseous injection methodology is very important in critically ill patients, with whom peripheral venous catheterization is impossible and there is not enough time to access a central vein due to a life-threatening condition of the patient.

To carry out the relevant methodology in Georgia, for the first time in 2016 and then in 2017, the USA Mayo Clinic Emergency Care Physicians held trainings in Intraosseous Catheterization, which included both theoretical (indications, contraindications, complications, etc.) and practical trainings (techniques for using a special tool on manikin bone). A team of emergency physicians from two Pediatric Clinics of Georgia was later selected to undergo the above-mentioned training (theoretical and practical). Both teams were tested before and after the training. The results were compared. For two years, a certain number of physicians performed appropriate manipulation in patients.

The aim of our further study was to determine whether physicians possessed theoretical and practical skills two years after training. Doctors were divided into two groups: those who

performed this manipulation during this period and those who did not. The results of the testing above shown the need for periodic intraosseous catheterization training so that physicians who have not practiced this manipulation would not lose the relevant skills and perform this manipulation safely when needed.

**Keywords:** Intraosseous Access, Intraosseous access training, intraosseous catheter, pediatric emergency care, intraosseous line, pediatric resuscitation, vascular access.

## РЕЗЮМЕ

### КРАТКОСРОЧНОЕ И ДОЛГОСРОЧНОЕ ВЛИЯНИЕ ОБУЧЕНИЯ ВНУТРИКОСТНОЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ НА ГОТОВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА СТАБИЛИЗИРОВАТЬ ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

**Кикодзе Н.Р., Немсадзе К.П., Анулупав О., Еnoch Т., Инцкирвели М.**

*Медицинский университет им. Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия*

У тяжелобольных, для которых катетеризация периферических вен невозможна и нет времени на доступ к центральной вене в связи с опасным для жизни состоянием пациента, необходимо внедрение методики внутрикостных инъекций. Для освоения соответствующей методологии в Грузии впервые в 2016 г., а затем в 2017 г. врачи скорой помощи клиники Мэйо (США) провели тренинги по внутрикостной катетеризации, которые включали как теоретические (показания, противопоказания, осложнения), так и практические занятия (приемы использования специального инструмента на кости манекена). Для прохождения теоретического и практического обучения были созданы 2 команды. Обе команды протестированы до и после тренировки. Результаты сравнивались. В течение двух лет определенное количество врачей проводили соответствующие манипуляции с пациентами.

Целью дальнейшего исследования явилось определение - обладают ли врачи теоретическими и практическими навыками спустя два года после обучения.

Врачи были разделены на две группы: выполнявшие данную манипуляцию в этот период и невыполнявшие. Результаты тестирования показали необходимость периодического обучения внутрикостной катетеризации с целью совершенствования необходимых навыков.

## რეზიუმე

ძვალშიდა კატეტერიზაციის ტრენინგის მოკლევადიანი და გრძელვადიანი გავლენა სამედიცინო პერსონალის მზადყოფნაზე კრიტიკულად მძიმე პაციენტების სტაბილიზაციისთვის

**ნ.კიქოდე, ქ.ნემსაძე, ო.ანულუაპო, ო.ენოჩი, მ.ინცკირველი**

*დავით ტვილდიანის სახელობის სადიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო*

ძვალშიდა კატეტერიზაციის მეთოდოლოგიის დანერგვა მნიშვნელოვანია კრიტიკულად მძიმე პაციენტების

ტეპში, რომლებთანაც შეუძლებელია პერიფერიული ვენის კათეტერიზაცია, ხოლო ცენტრალური ვენის დასაყენებლად არ არის საკმარისი დრო პაციენტის სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობიდან გამომდინარე.

შესაბამისი მანიპულაციის ჩასატარებლად საქართველოში პირველად 2016 წელს და შემდეგ 2017 წელს ჩატარდა აშშ მეიოს კლინიკის გადაუდებელი დახმარების ტრენინგები, რომლებიც მოიცავდა როგორც თეორიულ (ჩვენებები, უკუჩვენებები, გართულებები), ისე პრაქტიკულ ტრენინგებს (სპეციალური ხელსაწყოების გამოყენების ტექნიკა წვივის ძვლის მულიაქზე).

შეირჩა ორი პედიატრიული კლინიკის გადაუდებელი დახმარების ექიმთა გუნდი, რომელთაც ჩატარდათ ზემოთ ხსენებული ტრენინგი (თეორიული და

პრაქტიკული). ტრენინგის დაწყებამდე ორივე გუნდს ჩატარდა პრეტესტირება და ტრენინგის შემდეგ პოსტტესტირება. მოხდა შედეგების შედარება.

ორი წლის განმავლობაში ექიმთა გარკვეული ნაწილი ჩვენებით ახორციელებდა შესაბამის მანიპულაციას პაციენტებში.

შემდგომი კვლევის მიზანს წარმოადგენს დადგენა, თუ რამდენად ფლობენ ექიმები თეორიულ და პრაქტიკულ უნარ-ჩვევებს ტრენინგიდან ორი წლის შემდეგ. ექიმები დაიყო ორ ჯგუფად: ვინც ჩატარა ამ პერიოდში ეს მანიპულაცია და ვინც არა. ექიმებისთვის ჩატარებულმა ტესტირებამ გამოავლინა, რომ აუცილებელია ძვალშიდა კათეტერიზაციის ტრენინგების პერიოდულად ჩატარება, რათა არ დაკარგონ შესაბამისი უნარ-ჩვევები და უსაფრთხოდ ჩატარონ ეს მანიპულაცია საჭიროების დროს.

\* \* \*