

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 1 (298) Январь 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (298) 2020

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

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

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

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

Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,

Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,

Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava,

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

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

Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,

Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაეიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю. МЕТОД ОТКРЫТОЙ НЕКРЭКТОМИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА.....	7
Savolyuk S., Khodos V., Gerashchenko R., Gorbovets V. ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER THE TREATMENT OF ACUTE ASCENDING THROMBOPHLEBITIS OF THE GREAT SAPHENOUS VEIN WITH OF HIGH-FREQUENCY ENDOVENOUS WELDING	13
Makhnyuk V., Chorna V., Khliestova S., Gumeniuk N., Shevchuk T. PREVALENCE OF INJURIES AMONG THE POPULATION OF THE VINNITSA CITY.....	17
Чикватия Л.В., Авазашвили Н.Н., Обгаидзе Г.О., Закрадзе Д.З. СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	21
Pakharenko L., Perkhulyn O., Henyk N., Matviykyv N. EVALUATION OF THE RISK FACTORS OF CERVICAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH INFERTILITY ASSOCIATED WITH ANOVULATION	27
Джихашвили Н.А. ПРИЧИНЫ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА	33
Vajelidze G., Kanashvili B., Cholokava N., Bajelidze M., Zimlitski M. TREATMENT OF PEDIATRIC FEMORAL SHAFT FRACTURES – TITANUM ELASTIC INTRAMEDULLARY NAILS VS PLATE	36
Миндубаева Ф.А., Ниязова Ю.И., Нигматуллина Р.Р., Кабиева С.М., Салихова Е.Ю. СИСТЕМА СЕРОТОНИНА И ЕГО МЕТАБОЛИЗМ В ТРОМБОЦИТАХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....	42
Питык Н.И., Лискевич И.И., Матияш О.Я. ЗАДНЯЯ ОБРАТИМАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ДЕТЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)	46
Kravets N., Klymnyuk S., Romanyuk L., Borak V., Mykhailyshyn H. INVESTIGATION OF STRAINS OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM CHILDREN WITH RECURRENT TONSILLITIS	49
Petriashvili M., Jorjoliani L. THE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF ATOPIC DERMATITIS AND THE COMORBID CONDITIONS IN EARLY INFANCY.....	53
Редько И.И., Чакмазова Е.Н. РОЛЬ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.....	57
Tsiklauri R., Jijeishvili L., Kherkheulidze M., Kvanchakhadze R., Kazakhashvili N. NEURAL TUBE DEFECTS AND MICRONUTRIENTS DEFICIENCY PREVALENCE IN GEORGIA.....	61
Bodnaruk Y., Oktysiuk Y., Popovych Z. EFFICACY OF MULTIVITAMINS AND LYSOZYME TABLETS IN COMPLEX MANAGEMENT OF PLAQUE-INDUCED GINGIVITIS IN CHILDREN: A COMPARATIVE BIOCHEMICAL STUDY.....	67
Крутихина С.Б., Горелов А.В., Сичинава И.В. СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ БОЛЕЗНИ.....	70
Данилов А.И., Козлов С.Н., Жаркова Л.П., Свиридов В.Ю., Свиридова Ю.В., Багатурия Г.О., Евсеев А.В. ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ В УСЛОВИЯХ НИЗКОЙ ЧАСТОТЫ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	75
Shakarishvili R., Kvirkvelia N., Nikolaishvili I., Nebadze E. MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF SPORADIC INCLUSION BODY MYOSITIS.....	80
Хамидулла А.А., Михалак С., Кабдрахманова Г.Б., Утепкалиева А.П., Урашева Ж.У., Саркулова Ж.Н., Аринова С.М. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АКТИВНОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	84

Химин Н.П., Химина И.Н., Трифанов А.Н., Минченко Ю.В., Разинкин К.А. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УВЕЛИЧИТЕЛЬНОЙ ХРОМОЭНДОСКОПИИ ПРИ ОСМОТРЕ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ЭКСТРАЭЗОФАГЕАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ.....	88
Abrahamovych M., Abrahamovych O., Fayura O., Fayura L., Tolopko S. THE EFFECT OF OXIDATIVE STRESS ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS	94
Chikadze N., Tevzadze M., Janelidze M., Porakishvili N. NATURALLY-OCCURRING AUTOANTIBODIES TO HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN AND ITS SUBUNITS IN OVARIAN CYST PATIENTS	100
Krytskiy T., Pasyechko N., Yarema N., Naumova L., Mazur L. INFLUENCE OF AGE-RELATED ANDROGEN DEFICIENCY ON THE RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN MEN WITH HYPOTHYROIDISM.....	105
Беридзе Л.Р., Эбаноидзе Т.С., Кацитадзе Т.Г., Корсантия Н.Б., Зосидзе Н.Р., Грдзелидзе Н.Т. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ HELICOBACTER PYLORI ПРИ РОЗАЦЕА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	109
Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ, И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ	113
Andrejeva J., Kasradze M., Mockiene A., Radziuviene R., Zakharchuk J. IMPACT OF TRX SUSPENSION TRAINING ON PATIENTS' BALANCE, COORDINATION AND QUALITY OF LIFE AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY.....	119
Brizhatyi A., Ataman Y., Brizhataia I., Korzh V., Zharkova A., Moiseenko I., Ovechkin D. VENTRICULAR REPOLARIZATION MEASURES IN PROFESSIONAL AND AMATEUR ATHLETES WITH HIGH NORMAL ARTERIAL PRESSURE.....	123
Hryn V., Kostylenko Yu., Dubinin S., Bilash V. PRIMORDIAL FORMS OF PEYER'S PATCHES DEVELOPED IN ALBINO RATS' SMALL INTESTINE AFTER ADMINISTRATION OF BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTIC	128
Кобешавидзе Н.Д., Чиквиладзе Д.П., Гаччиладзе Х.Э., Микеладзе М.Л. АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С УЧЁТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА.....	132
Ghonghadze M., Pachkoria K., Okujava M., Antelava N., Gongadze N. ENDOCANNABINOIDS RECEPTORS MEDIATED CENTRAL AND PERIPHERAL EFFECTS (REVIEW)	137
Степан В.Т., Федорук О.С. РЕНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ МУКОЗО-АДГЕЗИВНОГО ФИТОГЕЛЯ "БИОТРИТ" У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ОРАЛЬНЫЕ АППЛИКАЦИИ ПЕРОКСИДИРОВАННОГО ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА.....	144
Moshiashvili G., Mchedlidze K., Aneli J., Mshvildadze V., Legault J. ANATOMICAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE STEMS AND LEAVES OF DAPHNE ALBOWIANA WORONOW EX POBED	148
Undilashvili A., Beriashvili R., Khutsishvili L. NEEDS ASSESSMENT FOR EFFECTIVE CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF PHYSICIANS IN GEORGIA.....	152
Gorgiladze N., Zoidze E., Gerzmava O. IMPROVEMENT OF QUALITY STANDARDS IN HOSPITAL CARE IN GEORGIA. PROBLEMS AND PROSPECTIVES	159
Shevchuk V., Shevchuk O., Matyukhina N., Zatenatskiy D., Chub O. TESTING OF DRUGS IN THE IMPLEMENTATION OF CUSTOMS CONTROL IN UKRAINE: LEGAL ASPECTS	165
Dunaieva T., Krainyk H. DETERMINATION OF THE INITIAL MOMENT OF LIFE OF A PERSON IN UKRAINE	169
Razmetaeva Y., Sydorenko O. EUTHANASIA IN THE DIGITAL AGE: MEDICAL AND LEGAL ISSUES AND CHALLENGES.....	1

НАУКА

МЕТОД ОТКРЫТОЙ НЕКРЭКТОМИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА

Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №1; Первая университетская клиника ТГМУ, Центральная клиника им. Н. Кипшидзе; Центр высоких медицинских технологий; Медицинский центр им. Гудушаури, Тбилиси, Грузия

Острый панкреатит (ОП) является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, приводящим к эмоциональным, физическим и финансовым проблемам пациента [28,29]. Ежегодно в США больше 275000 пациентов госпитализируется с диагнозом ОП с совокупной стоимостью >2,6 млрд. долларов [28]. Недавние исследования показали, что частота ОП варьирует в пределах от 4,9 до 73,4 на 100 000 случаев во всем мире с соотношением мужчин и женщин 2,5:1 [12,13]. За последние годы наблюдается увеличение заболеваемости [36]. В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что смертность от острого панкреатита варьирует в пределах от 1,5% до 4,2%, достигая 30% при инфицированном панкреонекрозе [20,40].

Острый панкреатит - системный иммуновоспалительный ответ на аутолиз панкреаса и перипанкреатических органов, является весьма распространенным и угрожающим жизни заболеванием желудочно-кишечного тракта [2-4,34].

Согласно пересмотренной в 2012 г. оригинальной классификации Атланты 1992 г. [5,6], ОП, в зависимости от тяжести, делится на легкий панкреатит (Mild acute pancreatitis), умеренно тяжелый (Moderately severe acute pancreatitis) и тяжелый (Severe acute pancreatitis). Стандартизирована клиническая и радиологическая номенклатура острого панкреатита и связанных с ним осложнений, основанная на исследованиях последних 2 десятилетий [7,11,16]. Острый панкреатит в настоящее время делится на два отдельных подтипа: отечный – интерстициальный (IEP-interstitial edematous pancreatitis) панкреатит и некротический панкреатит (necrotizing pancreatitis). Четыре различных подтипа коллекции идентифицируются на основе наличия некроза поджелудочной железы и времени, прошедшего с момента возникновения панкреатита. Острые скопления перипанкреатической жидкости (APFC - Acute peripancreatic fluid collections) и псевдокисты встречаются при отечном панкреатите (IEP- interstitial edematous pancreatitis) и содержат только жидкость. Острые некротические скопления (ANCs - Acute necrotic collections) и ограниченные некрозы (WON - walled-off necrosis) встречаются у пациентов с некротическим панкреатитом и содержат различное количество жидкости и некротические секвестры. APFC и ANC возникают в течение 4 недель после начала заболевания. По истечении этого времени APFC или ANC могут либо рассасаться, либо стать псевдокистой или WON, соответственно. Любой подтип коллекции может инфицироваться (проявится газ как внутри, так и вне панкреаса), хотя чаще это происходит в некротических коллекциях - секвестрах. Представленная классификация способствует общению между клиницистами и радиологами, укрепляя роль радиолога как ключевого члена многопрофильной команды в лечении пациентов с острым панкреатитом [7,11,16].

Панкреонекроз динамический процесс. В настоящее время идентифицированы две фазы острого панкреатита: ранняя и поздняя. Ранняя фаза (примерно, 10-14 дней) характеризуется развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и образованием панкреатического и парапанкреатического некроза. Этот системный ответ на воспаление/некроз поджелудочной железы вызывает раннюю органную недостаточность, которая требует интенсивной терапии. В поздней фазе (спустя 2 недели) основной причиной осложнений и летальных исходов является суперинфекция в зоне некроза с развитием септической полиорганной недостаточности [17,19,27,28,32,38].

Для определения тяжести заболевания весьма значимо определить степень органной недостаточности [14,23,35]. Умеренно тяжелый ОП характеризуется локальными осложнениями при отсутствии стойкой органной недостаточности. Пациенты с умеренно тяжелым ОП могут иметь переходную органную недостаточность длительностью <48 ч. Умеренно тяжелый ОП усугубляет коморбидную болезнь, однако редко является причиной смерти. Тяжелый ОП определяется наличием стойкой органной недостаточности >48 часов и по сей день остается опасным для жизни заболеванием [14,23,33,35].

При лечении инфицированного и симптоматически стерильного панкреонекроза, выбором лечения обычно была открытая некрэктомия. Десятилетия назад пациенты со стерильным некрозом подвергались раннему хирургическому вмешательству, что приводило к увеличению случаев смертности. С повышением эффективности интенсивной терапии достигнут значительный прогресс, прослеживается тенденция к более консервативной стратегии, а к оперативному лечению прибегают преимущественно при местных и общих проявлениях инфекционного процесса в зоне некроза, еще реже - при стерильном некрозе [18,21,31].

Цель исследования - определить показания к применению метода открытой некрэктомии в комплексном лечении инфицированного панкреонекроза.

Материал и методы. В Первой университетской клинике Тбилисского государственного медицинского университета, Центральной клинике им. Н. Кипшидзе, в Центре высоких медицинских технологий и Медицинском центре им.О. Гудушаури, согласно классификации Атланты-2012 [5,6], с диагнозом острого панкреатита на лечении находились 74 больных. По степени тяжести у 29 больных диагностирован легкий острый панкреатит (mild acute pancreatitis) и применен консервативный метод лечения. Умеренно тяжелый острый панкреатит (moderately severe acute pancreatitis) выявлен у 29 больных: 4 пациентам на фоне консервативного лечения произведена фасциотомия; у 8 пациентов после консервативного лечения применен метод открытого живота без фасциотомии, т.к. до 2013 г. фасциотомия не про-

водилась 17 пациентов лечились консервативно. Тяжелый острый панкреатит (severe acute pancreatitis) - 16 больных: двух пациентов после фасциотомии лечили методом открытого живота однократной некрэктомией и санацией; 8 пациентов - методом открытого живота, из них 3 пациентам потребовалась однократная некрэктомия и санация, 3 пациентам - двухкратная некрэктомия и санация, у 2 пациентов - трех- и четырехкратная некрэктомия и санация с применением застёжки-молнии; 6 пациентов лечили консервативным методом.

На основании постоянного наблюдения в отделении интенсивной терапии до решения проводить лечение острого панкреатита методом открытого живота осуществляли предоперационные исследования: клинический анализ крови и определение электролитов, печеночные пробы и гемостаз, С-реактивный белок и прокальцитонин как диагностический/прогностический критерий. Тяжесть пациента оценивали по шкале APACHE-II [17]. Восстанавливали сердечные, легочные функции и метаболизм. Проводили компьютерную томографию (КТ) с контрастным усилением для оценки наличия и распространенности некроза, а также внепросветного забрюшинного газа.

Окончательной целью метода открытой некрэктомии является полное удаление некротизированных тканей. Несомненно, в каждом конкретном случае следует выбрать наилучший лечебный подход [30,37].

Техника некрэктомии включает в себя первичное органосохраняющее местное удаление некротической ткани с последующим удалением инфицированных остатков некротизированных масс, очагов некроза, перипанкреатического экссудата и пропотевающего панкреатического экзокринного секрета [39].

Срединный вертикальный разрез позволяет оценить брюшную полость, выполнить общее промывание. Доступ в малый сальник осуществляется тупо, затем у большой кривизны желудка, ниже желуточно-сальниковых сосудов, разделяются двенадцатиперстно толстокишечная и желуточно толстокишечная связка. Этот доступ позволяет избежать повреждения ободочных сосудов и поперечно ободочной кишки, полностью обнажает область панкреаса. Зоны некроза имеют более темный цвет и более плотную консистенцию, чем жизнеспособная ткань. Некроз обычно ограничен панкреасом, однако может распространяться и на перипанкреатическую и ретропанкреатическую жировую клетчатку. Некроз паренхимы панкреаса обычно очаговый и поверхностный, при этом в глубоких отделах панкреаса сохраняются перфузия и жизнеспособность тканей. Все скопления жидкости по данным компьютерной томографии необходимо вскрыть и эвакуировать аспиратором.

Удаление некротизированных тканей панкреаса и перипанкреатической жировой клетчатки выполняется тупой диссекцией пальцем или осторожной инструментальной или ирригационной диссекцией. Острой диссекции следует избегать для предотвращения возникновения неконтролируемого кровотечения. Очаги некротических изменений последовательно идентифицируются в забрюшинном пространстве позади поперечной, восходящей и нисходящей ободочной кишки. Все некротизированные ткани удаляются путем тупой диссекции. Некротизированная ткань и жидкость отсылаются на посев. После некрэктомии область панкреаса и забрюшинное пространство обильно промываются физиологическим раствором с целью удаления остатков некротизированных тканей, воспалительного экссудата

и бактерий. Тщательная техника тупой препаровки позволяет удалить нежизнеспособные ткани и сохранить жизнеспособную паренхиму панкреаса. Кровотечение из панкреаса останавливается прошиванием нерассасывающимися монофиламентными нитками. Четыре дренажа (по два с каждой стороны) направляются в противоположные стороны перипанкреатического пространства и устанавливаются концами к головке и хвосту панкреаса позади восходящей и нисходящей ободочной кишки. У большинства пациентов срединный разрез позволяет получить лучшую экспозицию и оптимально разместить дренажи. После завершения некрэктомии/санации брюшная полость закрывается первичным швом обычным образом.

При любом хирургическом подходе к панкреонекрозу задача операции состоит в удалении некротической ткани и минимизации скопления экссудата и экзокринного секрета панкреаса. В этой ситуации повторная операция может быть трудновыполнимой и приведет к увеличению осложнений. Принцип некрэктомии состоит в выполнении одной операции с тщательным удалением некротизированных и инфицированных тканей, минимизации необходимости в повторной операции или последующем дренировании.

При плановой повторной некрэктомии операция начинается с тщательной мануальной и визуальной ревизии панкреаса, а также обоих околоободочных пространств, корня брыжейки тонкой кишки ниже мезocolон и ретроперитонеальных тканей выше панкреаса. Ориентирами для обнаружения областей некроза являются данные, полученные при КТ-сканировании.

Вход в сальниковую сумку осуществляется через желуточно ободочную связку, так как этот доступ обеспечивает лучший подход к ложу панкреаса. Некрэктомия выполняется вручную, тупой диссекцией. Аккуратное «вычерпывание» замазкообразных некротических масс удаётся в большинстве случаев. Некрэктомия острым путем (ножницами или скальпелем) не рекомендуется, особенно вблизи селезеночной и верхней брыжеечной вен, а также средних ободочных сосудов. Все мертвые ткани, доступные удалению тупым способом, должны быть эвакуированы. Чтобы обнажить и осмотреть забрюшинные ткани, необходимо рассечь брюшину, покрывающую латеральные каналы, что особенно важно, если данные КТ-сканирования свидетельствуют о распространении воспалительного процесса в эти области. Простая пальпация малоинформативна в отношении некроза перипанкреатической жировой клетчатки, особенно у полных пациентов. Если эти пространства вовлечены, то необходимо их вскрыть.

В случае, когда обнаружены области с сомнительной жизнеспособностью тканей, пациент возвращается в операционную спустя 2-3 суток для повторной хирургической ревизии и некрэктомии под общим обезболиванием. В этом случае брюшную стенку закрываем застёжкой-молнией [1], что не только ускоряет открытие и закрытие при любой плановой оперативной ресанации, но и защищает брюшную полость между данными процедурами, облегчая отсроченное первичное закрытие раны. Повторная операция планируется спустя 48-72 часа после предыдущей процедуры. Открывается молния и полностью осматривается брюшная полость. При необходимости выполняется дополнительная некрэктомия и тупая очистка. Процедура повторяется до тех пор, пока некротический процесс не остановится, что определяется по прекращению нагноения и отсутствию зон некроза. При уверенности в том, что все некротические тка-

ни устранены, брюшная полость ушивается на дренажах. Предпочтительнее использовать мягкие дренажи для активной аспирации, которые минимизируют риск некрозов прилежащих тканей от давления. Дренажи располагают вдали от крупных сосудов, избегая прямого контакта с ободочной или тонкой кишкой. Считаем, что в каждой анатомической области некроза должен быть установлен хотя бы один дренаж. Дренажи следует направить справа под печень и позади печеночного изгиба ободочной кишки, а также слева позади селезеночного изгиба под нижним полюсом селезенки. При последней санации застужка-молния удаляется и брюшная стенка закрывается швами. Если при первичной операции возможна полная некрэктомия, что обычно доступно, то брюшная полость закрывается без запланированных повторных ревизий [15].

Результаты и их обсуждение. Асимптоматический панкреатический и/или экстрапанкреатический некроз не предусматривает хирургического вмешательства независимо от размера и местоположения, скорее всего, это со временем разрешается [33,35]. По этой причине ранняя открытая обработка при стерильном некрозе была оставлена [21,33]. Нынешний консенсус заключается в том, что первоначальным курсом лечения пациентов с инфицированным некрозом, которые клинически стабильны, является консервативная терапия [33]. В случае, если пациент остается нестабильным, инфицированный некроз не разрешен и консервативное лечение неэффективно, ставится вопрос о хирургическом вмешательстве [23,35,37].

Пациентам с диагнозом острого панкреатита при поступлении проводили интенсивное лечение синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в течение первых 10-14 дней острого панкреатита (29 больных легким ОП, 17 больных умеренно тяжелым ОП, 6 больных тяжелым ОП). Агрессивную гидратацию определяли для всех пациентов, если сердечно-сосудистые, легочные и/или почечные заболевания не исключали ее [10,41]. Ранняя агрессивная внутривенная гидратация наиболее эффективна в первые 12-24 часа. Агрессивную гидратацию определяли как 250-500 мл/час переливание изотонического кристаллоидного раствора в первые 24-48 часа после начала заболевания [25,32]. После 48 часов продолжение агрессивной гидратации является нежелательным, так как она ассоциируется с отеком тканей и возможным развитием компартмент-синдрома [8,9]. Лечение острого панкреатита на ранней фазе включает: контроль боли, интравенную трансфузию (особенно в первые 24 часа), коррекцию электролитов и метаболических изменений. Пациенты с легкой формой панкреатита (n=29) во вспомогательной терапии не нуждались и выздоравливали спустя 4-8 дней лечения.

Пациенты с умеренно тяжелым (n=29) и тяжелым панкреатитом (n=16) нуждались в интенсивном мониторинге, так как при этих формах проявляется транзиторная - меньше 48 часов или постоянная - больше 48 часов, органная недостаточность. Тяжесть острого панкреатита изначально устанавливали по клиническим данным, определяли гиповолемию, полиорганную недостаточность (особенно сердечно-сосудистая, легочная, почечная), показатели APACHE II и SIRS. В диагностике острого панкреатита определение амилазы и липазы весьма значимо, однако эти показатели не могут прогнозировать тяжесть заболевания и влиять на лечение [22].

Пациентам с умеренно тяжелым и тяжелым панкреатитом, у которых спустя 72 часа от начала заболевания от-

мечалось ухудшение клинической картины и/или признаки сепсиса, проводили компьютерную томографию брюшной полости с интравенным контрастированием для определения интра- и экстрапанкреатических очагов некроза и локальных осложнений [6,11,16]. Больных умеренно тяжелым и тяжелым ОП (n=23) при клинической и рентгенологической картине (газы в области некроза), указывающей на инфекцию, лечили консервативным методом, без хирургического вмешательства, с положительным результатом, применяя антибактериальную терапию (цефепим в комбинации с метронидазолом).

Тяжесть состояния пациентов и летальность при остром панкреатите связаны с присутствием полиорганной недостаточности (ПОН). Одним из механизмов развития синдрома полиорганной недостаточности у больных острым панкреатитом считается внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) [9,18]. Абдоминальный компартмент-синдром (АКС) является дисфункцией органов, вызванной внутрибрюшной гипертензией. АКС может нарушить работу почти каждой системы органов. Физиологическими последствиями являются нарушение функции сердца, снижение венозного возврата, гипоксемия, гиперкарбия, почечная недостаточность, снижение перфузии кишечника и повышение внутричерепного давления.

В первой фазе ОП при стерильном панкреонекрозе, внутрибрюшной гипертензии у 4 больных с благоприятным результатом для превенции развития АКС применяли фасциотомию [26]. Фасциотомию применяли также у 2 больных во второй фазе панкреонекроза при стерильной форме панкреонекроза, а при инфицированном панкреонекрозе и отсутствии ответа на антибактериальную и консервативную терапию ставили вопрос о миниинвазивном дренировании очага некроза или применении метода открытого живота.

Управление интраабдоминальной гипертензией (ИАГ) и АКС состоит в поддерживающей терапии и, при необходимости, абдоминальной декомпрессии. Хирургическая декомпрессия брюшной полости считается окончательным методом лечения.

Различные методы декомпрессии включают в себя фасциотомию, чрескожную декомпрессию брюшной полости, декомпрессию методом открытого живота [8,26]. Фасциотомия является эффективной и наименее инвазивной техникой лечения пациентов с АКС.

Инфицированный панкреонекроз может проявиться и в ранней фазе, хотя инфицирование чаще происходит в поздней фазе панкреонекроза - третья, четвертая неделя после начала заболевания. В поздней фазе проявляется демаркационная линия и уже возможно отличить некротическую ткань от здоровой в панкреасе и ретроперитонеальной области, что позволяет определить операционное поле для вмешательства. Инфицированный очаг традиционно требует хирургического вмешательства [24,37]. Поздняя фаза панкреонекроза - оптимальный период дебридмента. Предоперационная КТ служит «дорожной картой» при планировании некрэктомии, помогая выявить все скопления жидкости в отдаленных от панкреаса областях, особенно в околоободочной и паранефральной зонах [7,30].

У пациентов с панкреонекрозом и прогрессирующим сепсисом как осложнением ОП, который не поддается консервативному лечению, показано хирургическое вмешательство. 10 пациентам с тяжелым ОП, которые не поддавались консервативному лечению, произведен дебридмент.

В настоящее время септические осложнения, вызыва-

емые панкреатической инфекцией, обуславливают 80% летальных исходов, и по этой причине инфицирование некротизированных панкреатических и перипанкреатических тканей, обычно, остается абсолютным показанием к тому или иному виду оперативного вмешательства. Задачами хирургической некрэктомии являются удаление некротизированных и инфицированных тканей при минимальной травматизации жизнеспособных тканей [39]. Санация и удаление очагов некроза (некрэктомия) выполняются тупо, пальцами (дигитоклазия) или салфеткой. Важно проникнуть во все карманы полости, выявленные при КТ, чтобы тщательно удалить некротические массы.

В исследовании определены показания и противопоказания для лечения панкреонекроза методом открытого живота (открытая некрэктомия). Показания: 1) панкреатический и/или перипанкреатический некроз (на основании динамического КТ сканирования с контрастным усилением), осложненный инфицированием (культура, полученная при тонкоигольной аспирации или наличие внепросветного забрюшинного газа); 2) стерильный некроз с прогрессирующим клиническим ухудшением, несмотря на интенсивное медикаментозное лечение.

Противопоказания: 1) панкреатический и/или перипанкреатический некроз без признаков инфекции или клинического ухудшения; 2) ранняя операция (в пределах 1 недели от начала развития острого панкреатита) до того, как купирован синдром системного воспалительного ответа и все еще требуется интенсивное консервативное лечение.

Если после первичной некрэктомии ставится вопрос о плановой повторной некрэктомии, лучше вернуться к некрэктомии на следующие 2 или более суток, чем чрезмерно усердствовать при первичной или последующих санациях. Пока некротизированные ткани остаются связанными с жизнеспособными тканями, их тупое разделение или острая диссекция могут вызвать кровотечение, которое трудно остановить. Эти области самостоятельно отделяются от живых тканей ко времени плановой повторной релапаротомии.

От ранней операции у пациентов с панкреонекрозом следует воздержаться, даже при гемодинамической и метаболической нестабильности. Гемодинамическая и метаболическая нестабильность в ранние сроки после некроза поджелудочной железы является следствием ССВО, а не бактериального сепсиса. Следует максимально отсрочить операцию, выполняя ее как можно позднее, даже при инфицировании некроза, обеспечивая стабильность состояния пациента максимально интенсивной медикаментозной терапией. Когда некротический процесс остановится, все жизнеспособные и некротизированные ткани будут хорошо различимы. В таком случае однократной полной некрэктомии с первичным закрытием брюшной стенки бывает вполне достаточно.

Выводы:

1. Оптимальным временем для хирургического вмешательства при инфицированном панкреонекрозе считается 3-4 неделя от начала заболевания.

2. Планирование операции на основании данных преоперационной КТ имеет решающее значение. Все области со скоплением жидкости, визуализируемые на дооперационной КТ, следует выявить, вскрыть и очистить.

3. Целью хирургического вмешательства является удаление некротической ткани панкреаса и парапанкреатической клетчатки.

4. Некрэктомию следует предпринимать как можно позд-

нее, в случаях, когда некротический процесс прекратился, жизнеспособные и нежизнеспособные ткани хорошо разграничены, а инфицированные некротические массы более организованы и отгорожены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянов В.М., Ахметели Т.И., Ломидзе Н.Б. Комплексное лечение острого разлитого перитонита. Хирургия, журнал им. Н.И. Пирогова. М.: 1997; 18: 4-7.
2. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз. Анналы хирургической гепатологии 2007; 2: 46-52.
3. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. Профиль. М.: 2007.
4. Шабунин А.В., Араблинский А.В., Лукин А.Ю. Панкреонекроз диагностика и лечение. М.: Гэотар-Медиа; 2014.
5. Banks PA., Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis— 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62: 102-11.
6. Bradley E.L. A clinically based classification system of acute pancreatitis Arch Surg. 1993; 128 : 586 – 90 .
7. Bryan R. Foster., Kyle K. Jensen., Gene Bakis., Akram M. Shaaban., Fergus V. Coakley. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay. Journal RadioGraphics 2016; 36:675–687.
8. De Waele J.J., Kimball E., Malbrain M., et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome. Br J Surg 2016; 103:709.
9. De Waele JJ, Leppaniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. World J Surg 2009; 33:1128–1133.
10. De-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. Am J Gastroenterol 2011;106: 1843–1850.
11. Dunnick NR, Langlotz CP. The radiology report of the future: a summary of the 2007 Intersociety Conference. J Am Coll Radiol 2008;5(5):626–629.
12. Fagenholz P.J , Castillo CF , Harris NS et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003 Ann Epidemiol 2007; 17: 491 – 497.
13. Fagenholz PJ , Fernandez-del Castillo C , Harris NS et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. 2007; 35: 302-7.
14. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas 2012; 41(8): 1176–1194.
15. Gregory G. Tsiotos, Michael G. Sarr Planned Repeated Necrosectomy / Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, edited by Pierre-Alain Clavien et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007.
16. Kamal A, Singh VK, Akshintala VS, et al. CT and MRI assessment of symptomatic organized pancreatic fluid collections and pancreatic duct disruption: an interreader variability study using the revised Atlanta classification 2012. Abdom Imaging. 2015;40(6):1608–1616.
17. Khanna Ajay K, Meher Susanta, Prakash Shashi, Tiwari Satyendra, Usha Singh, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. HPB Surgery. 2013; Article ID 367581.
18. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice

guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39:1190.

19. Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A, et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience. *Pancreatol* 2017; 17:32–40.

20. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, et al. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2017; 46:482–488.

21. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015; 386:85–96.

22. Lippil G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49: 18-31.

23. Lomidze N., Axaladze G., Manizhashvili Z., Modern Principles of Pancreonecrosis Management. XII Annual Meeting of the European Society of Surgery-ESS. P. 155-156.

24. Madenci AL, Michailidou M, Chiou G, Thabet A, Fernándezdel Castillo C, Fagenholz PJ. A contemporary series of patients undergoing open debridement for necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 2014;208(3):324–331.

25. Manizhashvili Z., Axaladze G., Lomidze N., Kopadze G., Tsereteli I. Modern Principles of the Acute Pancreatitis Management. *Experimental & Clinical Medicine* 2018; 2: 9-19.

26. Z. Manijashvili., N. Lomidze., G. Axaladze., I. Tsereteli. Fasciotomy in the Complex Treatment of the Abdominal Compartment Syndrome for Pancreatic Necrosis. *Georgian Medical News*. №1(286) January 2019. P 40-45.

27. Nesvaderani Mariam, Eslick Guy and R. Cox Michael. Acute Pancreatitis: Update on management. *MJA*. 2015; 202: 420- 424.

28. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015; 149:1731–1741 e 3.

29. Peery AE, Dellon ES, Lund J et al. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179 – 87.

30. Pierre-Alain Clavien., Michael G. Sarr., Yuman Fong Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007.

31. Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, et al. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. *RadioGraphics* 2014;34(5):1218–1239.

32. Scott Tenner, John Baillie, John DeWitt, Santhi Swaroop Vege. Management of Acute Pancreatitis. American College of Gastroenterology Guideline: *Am J Gastroenterol* advance. Online publication, 30 July 2013; doi: 10.1038/ajg.2013.218

33. Santhi Swaroop Vege., David C Whitcomb., Shilpa Grover. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. Literature review current through: Feb 2018. This topic last updated: Oct 31, 2017. www.uptodate.com

34. Santhi Swaroop Vege., David C Whitcomb., Shilpa Grover. Etiology of acute pancreatitis. Literature review current through: Feb 2018. This topic last updated: Aug 29, 2017. www.uptodate.com

35. Santhi Swaroop Vege., David C Whitcomb., Shilpa Grover. Management of acute pancreatitis. Literature review current through: Feb 2018. This topic last updated: Jan 10, 2018. www.uptodate.com

36. Scott Tenner, John Baillie, John DeWitt, Santhi Swaroop Vege. Management of Pancreatitis American College of Gastroenterology Guideline: *Am J Gastroenterol* advance online publication, 30 July 2013; doi: 10.1038/ajg.2013.218

37. Thomas E

Clancy., Stanley W Ashley., John R Saltzman., Wenliang Chen. Pancreatic debridement. Literature review current through: Feb 2018. This topic last updated: Nov 09, 2017. www.uptodate.com

38. Vege S, DiMaggio M, Forsmark CE, et al. Initial medical treatment of acute pancreatitis: AGA Institute Technical Review. *Gastroenterology* 2018.

39. WaldemarUhl., Oliver Strobel., Markus W. Buchler. Open Necrosectomy with Closed Postoperative Lavage/ Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, edited by Pierre-Alain Clavien et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007.

40. Yadav D, Lowenfels A.B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review. *Pancreas* 2006; 33: 323 –330.

41. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19:2044–2052.

SUMMARY

OPEN NECROSECTOMY IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Manijashvili Z., Lomidze N., Akhaladze G., Tsereteli I.

Tbilisi state Medical University, Department of Surgery №1; The First University clinic TSMU; N. Kipshidze Central Clinic; High Technology Medical Centre; Gudushauri Clinic, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to determine the indication for the method of open abdomen-open necrosectomy in the complex treatment of acute pancreatitis.

74 patients with the diagnosis of acute pancreatitis were selected for the treatment.

Patients were divided by severity of disease: mild acute pancreatitis - 29 patients were treated by conservative method; moderate acute pancreatitis - 29 patients were treated by following methods: 17 patients – by conservative method; 4 patients by conservative treatment with fasciotomy; 8 patients - by open abdomen method without fasciotomy after conservative treatment. Severe acute pancreatitis - 16 patients were treated by following methods: 2 patients by open abdomen technique with single necrosectomy and sanitation after fasciotomy, 8 patients - with the method of open abdomen from which 3 patients needed a single necrosectomy and sanitation, 3 patients had a double necrosectomy and sanitation and 2 patients three and four times the necrosectomy and sanitation were used with a fastener, 6 patient were treated conservatively.

We identified indication and contraindication for treatment of severe acute pancreatic necrosis by open necrosectomy. Indications: 1) Pancreatic and/or peripancreatic necrosis (based on contrast-enhanced dynamic CT scan) complicated by documented infection (guided FNA culture or extraluminal retroperitoneal gas). 2) Sterile necrosis with progressive clinical deterioration despite maximal medical treatment. Contraindications: 1) Pancreatic and/or peripancreatic necrosis without evidence of infection or clinical deterioration. 2) Early operation (within a week from onset of acute pancreatitis) before the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is stopped and intensive conservative treatment is still required.

Keywords: acutae pancreatitis, abdominal compartment syndrome, fasciotomy, necrosectomy, debridement, open abdomen, open necrosectomy, pancreatic end peripancreatic necrosectomy, planned repeated necrosectomy.

РЕЗЮМЕ

МЕТОД ОТКРЫТОЙ НЕКРЭКТОМИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА

Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г.,
Церетели И.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №1; Первая университетская клиника ТГМУ, Центральная клиника им. Н. Кипшидзе; Центр высоких медицинских технологий; Медицинский центр им. Гудушаури, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение показаний к применению метода открытой некрэктомии в комплексном лечении инфицированного панкреонекроза.

С диагнозом острого панкреатита на лечение находились 74 больных. По степени тяжести больные подразделены на: легкий острый панкреатит (n=29), лечили консервативным методом; умеренно тяжелый острый панкреатит (n=29) больных: 4 пациентам на фоне консервативного лечения произведена фасциотомия; 8 пациентам после консервативного лечения применили метод открытого живота без фасциотомии; 17 пациентов лечили консервативно. Тяжелый острый панкреатит (n=16): 2 пациентов после фасциотомии лечили методом открытого живота однократной некрэктомией и санацией; 8 пациентов - методом открытого живота, из них 3 пациентам потребовалась однократная некрэктомия и санация, 3 пациентам - двухкратная некрэктомия и санация, 2 – трех- и четырехкратная некрэктомия и санация с применением застежки-молнии, 6 пациентов лечили консервативно.

Определены показания и противопоказания к лечению тяжелого панкреонекроза методом открытого живота (открытая некрэктомия). Показания: 1) панкреатический и/или перипанкреатический некроз (на основании динамического КТ сканирования с контрастным усилением), осложненный инфицированием (культура, полученная при тонкоигольной аспирации или наличие внепросветного забрюшинного газа);

2) стерильный некроз с прогрессирующим клиническим ухудшением, несмотря на интенсивное медикаментозное лечение.

Противопоказания: 1) панкреатический и/или перипанкреатический некроз без признаков инфекции или клинического ухудшения;

2) ранняя операция (в пределах 1 недели от начала развития острого панкреатита) до того, как купирован синдром системного воспалительного ответа и все еще требуется интенсивное консервативное лечение.

რეზიუმე

ღია ნეკრექტომია მძიმე მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის კომპლექსში

ზ. მანიჯაშვილი, ნ. ლომიძე, გ. ახალაძე, ი. წერეთელი

თბილისი სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიული დეპარტამენტი №1 თსსუ პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა. ნ. ყიფშიძის ცენტრალური კლინიკა. მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი, დუღუშაურის სახ. ეროვნული სამედიცინო ცენტრი. თბილისი. საქართველო

მწვავე პანკრეატიტი საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული დავადებაა, რომელიც იწვევს პაციენტის ემოციურ, ფიზიკურ და ფინანსურ პრობლემებს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მძიმე მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის კომპლექსში ღია ნეკრექტომიის ჩვენების განსაზღვრა.

მწვავე პანკრეატიტის დიაგნოზით მკურნალობდა 74 პაციენტი. სიმძიმის მიხედვით განაწილდნენ: მსუბუქი მწვავე პანკრეატიტით 29 პაციენტი (ჩაუტარდათ კონსერვატული მკურნალობა), საშუალო სიმძიმის მწვავე პანკრეატიტით 29 პაციენტი (4 პაციენტს კონსერვატული მკურნალობის ფონზე ჩაუტარდა ფასციოტომია, 8 პაციენტს კონსერვატული მკურნალობის შემდეგ ჩაუტარდა ღია ნეკრექტომია ფასციოტომიის გარეშე, 17 პაციენტს ჩაუტარდა კონსერვატული მკურნალობა). მძიმე მწვავე პანკრეატიტით 16 პაციენტი (2 პაციენტს ფასციოტომიის შემდეგ ჩაუტარდა მკურნალობა ღია მუცლის მეთოდით ერთჯერადი ნეკრექტომიით და სანაციით. 8 პაციენტი მკურნალობდა ღია მუცლის მეთოდით, მათ შორის 3 პაციენტს დასჭირდა ერთჯერადი ღია ნეკრექტომია და სანაცია, 3 პაციენტს ორჯერადი ღია ნეკრექტომია და სანაცია, 2 პაციენტს სამჯერადი და ოთხჯერადი ღია ნეკრექტომია და სანაცია “ელვა შესაკრავის” გამოყენებით. 6 პაციენტს ჩაუტარდა კონსერვატული მკურნალობა.)

ჩატარებული კვლევის შედეგად ჩამოყალიბებული იქნა მძიმე მწვავე პანკრეატიტის ღია მუცლის მეთოდით (ღია ნეკრექტომია) მკურნალობის ჩვენებები და უკუჩვენებები. ჩვენება: 1) პანკრეატოგენული ან/და პარაპანკრეატული ნეკროზი (კტ კონტრასტირებით დინამიური კონტროლის საფუძველზე), გართულებული ინფიცირებით (კულტურა მიღებული წვრილნემსიანი ასპირაციით ან აირის არსებობა რეტროპერიტონულ სივრცეში); 2) სტერილური ნეკროზი, კლინიკური სურათის პროგრესირებადი გაუარესებით, ინტენსიური კონსერვატული მკურნალობის ფონზე. უკუჩვენება: 1) პანკრეატოგენული ან/და პარაპანკრეატული ნეკროზი ინფექციის და კლინიკური გაუარესების გარეშე; 2) ადრეული ოპერაცია (მწვავე პანკრეატიტის განვითარებიდან 1 კვირის განმავლობაში), სანამ არ არის კუპირებული სისტემური ანთების რეაქციის სინდრომი და კიდევ საჭიროა ინტენსიური კონსერვატული მკურნალობა.

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER THE TREATMENT OF ACUTE ASCENDING THROMBOPHLEBITIS OF THE GREAT SAPHENOUS VEIN WITH OF HIGH-FREQUENCY ENDOVENOUS WELDING

Savolyuk S., Khodos V., Gerashchenko R., Gorbovets V.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Acute thrombophlebitis of the superficial veins of the lower extremities is the most common urgent vascular disease [8,12]. Acute thrombophlebitis during the lifetime is observed in 20-40% of the population [8,12]. According to American phlebologists, about 125,000 cases per year are recorded in the United States [7]. In 85.0-95.0% of patients, thrombophlebitis develops against a background of varicose disease [7,14]. The high frequency of varicotrrombophlebitis is due to the high prevalence of varicose disease, which in more than 50% of cases is accompanied by the development of this complication [8,12,14]. In 5.0-15.0% of patients, thrombophlebitis develops against the background of varicosesaphenous veins in post-thrombophlebitis or in visually unchanged superficial veins.

Acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein (GSV) may extend into the deep veins with subsequent development of pulmonary embolism. Various studies have shown that in patients with superficial thrombophlebitis concomitant deep vein thrombosis was observed in 18.1-24.6% of patients, and concomitant symptomatic pulmonary embolism varied in 4.7-11.9% of patients [4,5,13].

At present, the optimal strategy for the treatment of acute superficial vein thrombophlebitis remains undetermined and needs further studies [4,12,14]. Given the high risk of thromboembolic complications in acute ascending thrombophlebitis of the large subcutaneous vein, we proposed the method of high-frequency endovascular welding (EW) of thrombotic GSV, whose morphologically substantiated reasonability is presented in the results of the previous studies [2,3].

It is proved that unlike other methods of thermal influence the process of welding does not lead to the formation of coagulation scab, necrosis and loss of vital activity of the tissue, while the zone of propagation of thermal influence does not exceed 1-2 mm [1,6,10].

The social implications of varicotrrombophlebitis are the long-term disability of most patients up to complete disability, which is accompanied by significant economic losses to family and community budgets. Therefore, the search for the least invasive methods of correction of the discussed disease is a pressing issue of modern phlebology.

Research objective is to carry out a comparative analysis of the quality of life of patients with acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein after treatment with high-frequency endovenous welding and standard phlebectomy.

Material and methods. The results of treatment of 63 patients with acute ascending thrombophlebitis of GSV with III and IV class of thrombophlebitis, who were hospitalized in the surgical wards of the Municipal Clinical Hospital No. 8 of Kyiv from 2017 to 2018, were analyzed. In all patients presented in the study, acute ascending thrombophlebitis of the GSV developed against the background of chronic diseases of the lower extremity veins (CDLEV). In accordance with this goal, all patients were divided into two groups. Group I (main) consisted of 36 patients aged from 32 to 69 (average age – 51.28±2.63 years) who were treated with high-frequency EW. Group II (control group) included 27 patients aged from 36 to 71 (average age

– 53.24±2.27 years), who were treated with standard phlebectomy. All patients underwent ultrasound duplex angioscanography (USDAS) using TOSHIBA Nemio XG device (Japan), equipped with a convex sensor with an operating frequency of 3.5-5 MHz and a linear sensor in the range of 7.5-12 MHz. The indication for high-frequency EW was thrombotic masses in the sapheno-femoral junction (SFJ), limited (1.5-2 cm) spread of the thrombus to the femoral vein, as well as the progression of the disease against the background of conservative treatment. The electric welding machine EK-300M “Swarmed” was used as the source of current. Electric welding of the thrombotic vein segment was performed using an endovenous welding catheter (WC). The quality of life (QOL) results were assessed using CIVIQ2 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire). The patients were interviewed directly at the time of hospitalization on day 2, after 7 days, after 3, 6 months and 1 year after EW. Quality of life was assessed based on the total score. Since the total score for each block of questions differs depending on the number of questions in the block, so the points were transferred to a relative scale with values from 0 to 100% by the formula: $(a-b)/(c-b)*100\%=X$, where X is the QOL index; a is the actual total score; b is theoretical minimum total score; c is theoretical maximum total score. Accordingly, the greater the total score, the worse the QOL, and vice versa. Statistica was used for statistical processing of the results. The processing of the obtained data was performed using non-parametric methods. Difference (T_{dif}) and rank difference number (TRN_{dif}) were calculated. The reliability of the differences was evaluated using the non-parametric T criterion of the Wilcoxon test. The differences were considered statistically significant at $p<0.05$.

Results and discussion. In our study, the distribution of patients by gender was as follows: 30.47% of the surveyed were male and 69.53% were female; the average age of the patients was 52.7±2.1 years. According to the literature, the number of women among patients with thrombophlebitis is 60.0-80.0%, and the average age of patients is 50-60 years [8,12].

The distribution of patients in both study groups according to CEAR (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) international classification is presented in Fig 1.

The duration of the disease at the time of admission to the hospital in the survey ranged from 2 to 14 days. All patients complained of pain in the thrombotic veins, hyperemia, hyperpigmentation of the skin over the thrombotic section of the vein, paravasal edema, impaired limb function. The severity of clinical manifestations of acute ascending thrombophlebitis of GSV depended on the time elapsed since the onset of the disease.

According to most authors, the accuracy of ultrasound angioscanography with colour mapping of blood flow reaches 100.0%, due to direct visualization of the vessel [11]. The method allows evaluating the condition of the walls and the pores of the veins, thrombotic masses, the nature of the apex of the thrombus (occlusive or non-occlusive), its distal and proximal border, permeability of the piercing veins, and even judging approximately about the duration of the process by the degree of

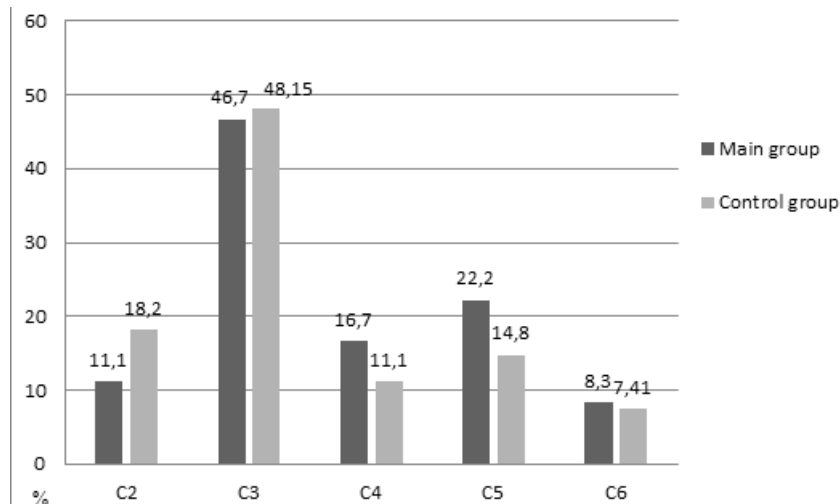


Fig. 1. Percentage distribution of study groups in accordance with the Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological Classification

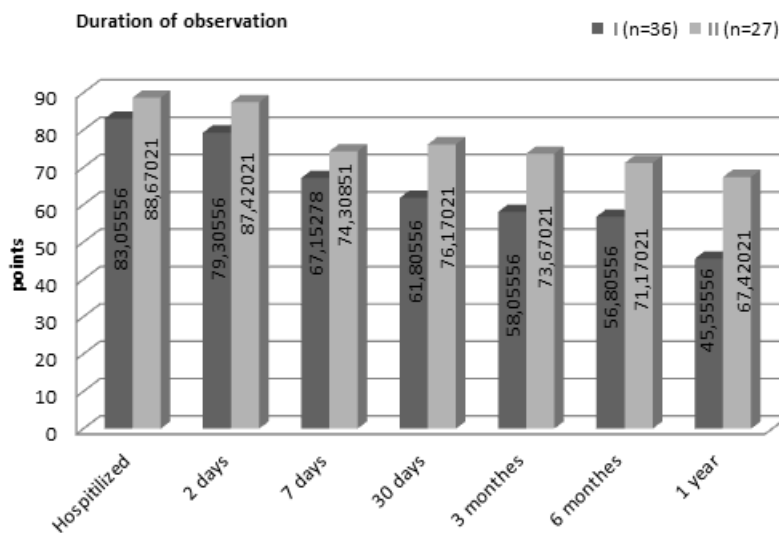


Fig. 2. Dynamics of total QOL indicator of patients in both groups

organization of the thrombus and the severity of the inflammatory infiltration of paravascular fat [9,11,12]. In our cohort of patients surveyed, according to the UDS (the observation period of 12 months after EW of thromboticGSV) complete ablation was achieved in 97.22% of patients.

The evaluation of total QOL indicators by CIVIQ2 scale after treatment of acute ascending thrombophlebitis of GSV by EW showed clear positive changes. On day 2, the total rate of QOL by all factors (pain, physical, social, psychological) in all patients of Group I significantly ($p < 0.05$) exceeded the presurgery value and was 79.3%, while before treatment this indicator was 4.3% higher. In patients treated with standard phlebectomy, the total quality of life rate on the second day after surgery decreased by only 1.6 percent. At follow-up, QOL indices continued to improve over all observation periods compared to the previous term ($p < 0.05$). 1 year after EW there was a significant correction of venous blood flow disorders, which contributed to a significant improvement of QOL. The results of the comparative analysis of the dynamics of the QOL index of patients of both groups are presented in Fig. 2.

The emotional role and vitality, which are the elements of the psychological component of health, were higher in the group of

patients treated with high-frequency endovenous welding, and were 95.4 ± 0.6 and 83.6 ± 3.4 against 68.1 ± 0.7 and 72.1 ± 1.8 , respectively.

The highest indicator of 97.4 ± 0.6 was the indicator of social role in the group of patients after EW, which indicates the social activity and ability to fully communicate with relatives, friends, colleagues.

Emotional role, assessing the emotional status of the patient, the impact of emotions on daily work, behaviour when communicating with others, had a fairly low rate and almost the same in both groups. Vitality, interest in life remained virtually unchanged in both groups with a relative decrease in physical function and overall health in the group of patients operated by standard phlebectomy.

The mental health factor is slightly exacerbated, which in turn may confirm the position that varicose veins and its complications primarily limit the indicators of the physical component of quality of life.

Overall, it should be noted that the limitation of the quality of life related to pain, social and psychological factors after EW decreased 2.1 times ($p < 0.05$), while only 1.2 times in the patients of control group.

Conclusions. In their practical work, surgeons traditionally pay attention to the improvement of surgical technique, which is, without a doubt, an extremely important parameter of high qualification of the specialist and a key to successful treatment. However, for today, we should focus our attention on assessing quality of life as the final stage of surgical treatment, with particular emphasis on the psychological component of health that directly affects physical performance. The identified advantages of the method of high-frequency endovenous welding by all QOL indicators over standard phlebectomy allow recommending this method for a wide practical application.

REFERENCES

1. Babiy AM, Shevchenko BF, Ratchik VM, Kunkin DD. Experience of using domestic high-frequency electric welding technology in surgical treatment of patients with abdominal pathology. //Gastroenterology. 2014; 2(52): 61-8.
2. Diadyk OO, Savoliuk SI, Herashchenko RI, Khodos VA, Horbovets VS. Development of Obliteration in the Great Saphenous Vein after Influence of High-Frequency Endovenous Welding by Data of Morphological and Ultrasonic Studies. // Wiad Lek. 2019; 72(8): 1447-52.
3. Diadyk OO, Savoliuk SI, Herashchenko RA, Khodos VA, Horbovets VS, Kozlova KS. The Development of Obliteration in a Thrombosed Great Saphenous Vein after Exposure to Endovenous High-Frequency Welding. // World of Medicine and Biology. 2019; 3(69): 181-4.
4. Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patients with Superficial Vein Thrombosis: a Systematic Review and Meta-analysis. // J Thromb Haemost. 2016; 14(5): 964-72.
5. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, Leizorovicz A, Merah A, Presles E, Preynat P, Tardy B, Décousus H. Annual Diagnosis Rate of Superficial Vein Thrombosis of the Lower Limbs: the STEPH Community-based Study. // J Thromb Haemost. 2014; 12(6): 831-8.
6. Furmanov YuA. Study of the Method of Electrowelding of Organs and Tissues on Models of Clinical Operations in Experiment. // Grekov's Bulletin of Surgery. 2012; 1: 75-9.
7. Heit JA, Spencer FA, White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. // J Thromb Thrombolysis. 2016; 41(1): 3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
8. Kirienko AI, Panchenko EP, Andriashkin VV. Venous Thrombosis in the Practice of Therapist and Surgeon. Moscow: Planida, 2012; 336 p.
9. Malgor RD, Labropoulos N. Diagnosis of Venous Disease with Duplex Ultrasound. // Phlebology. 2013; 28(Suppl. 1): 158-61.
10. Paton BE, Ivanov ON. (eds.). Tissue-preserving High-frequency Electric Welding Surgery: Atlas. Kyiv: Naukova Dumka, 2009; 200 p.
11. Rusyn VI, Korsak VV, Baldizhar PO, Rashko MI, Kochmar AM. Ultrasound Diagnosis of Acute Varicose Thrombophlebitis. Scientific Bulletin of the Uzhgorod University, series "Medicine". 2013; 1(46): 93-103.
12. Rusyn VI, Korsak VV, Boldizhar PO, Sirchak SS, Krasnopol'ska OS. Long-term Results of Treatment of Patients with Acute Varicose Thrombophlebitis of Great Saphenous Vein. The Achievements of Clinical and Experimental Medicine. 2014; 1(20): 97-100.
13. Sabadosh RV. Thrombosis of the Sapheno-femoral and Sapheno-popliteal Junctions. // Ukrainian Journal of Surgery. 2014; 1(24): 30-4.
14. Sándor T. Superficial Venous Thrombosis. A State of Art. Orv Hetil. 2017; 158(4): 129-38. doi: 10.1556/650.2017.30618.

SUMMARY

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER THE TREATMENT OF ACUTE ASCENDING THROMBOPHLEBITIS OF THE GREAT SAPHENOUS VEIN WITH OF HIGH-FREQUENCY ENDOVENOUS WELDING

Savolyuk S., Khodos V., Gerashchenko R., Gorbovets V.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Acute thrombophlebitis of the superficial veins is an urgent problem as it can spread to the deep veins with the subsequent development of pulmonary embolism. The social implications of varicose thrombophlebitis are the long-term disability of most patients up to complete disability, so finding the least invasive methods of correction of the discussed disease is a pressing issue of modern phlebology.

The research objective is to carry out a comparative analysis of the quality of life of patients with acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein after treatment with high-frequency endovenous welding and standard phlebectomy.

The results of treatment of 63 patients with acute ascending thrombophlebitis of great saphenous vein (GSV) with III and IV class of thrombophlebitis, who were hospitalized in the surgical wards of the Municipal Clinical Hospital No. 8 of Kyiv from 2017 to 2018, were analyzed. Welding of the thrombotic vein segment was performed using an endovenous welding catheter (WC). Quality of life (QOL) results were assessed using

CIVIQ2 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire).

According to ultrasound duplex scanning, complete vein ablation occurred in 97.22% of patients after endovenous welding (EW) of thrombotic GSV. In all patients of Group I already on day 2, the total rate of QOL by all factors (pain, physical, social, psychological) significantly ($p < 0.05$) exceeded the presurgery values and was 79.3%, when before treatment this indicator was 4.3% higher. At follow-up, QOL values continued to improve over all observation periods compared to the previous term ($p < 0.05$). Quality of life restriction in connection with pain, social and psychological factors after EW decreased 2.1 times ($p < 0.05$), when in control group patients – only 1.2 times.

The revealed advantages of the method of high-frequency endovenous welding by all indicators of quality of life over standard phlebectomy allow recommending this method for wide practical application.

Keywords: acute superficial vein thrombophlebitis; welding of live tissues; quality of life.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ЭНДОВЕНОЗНОЙ СВАРКИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ВОСХОДЯЩЕГО ТРОМБОФЛЕБИТА БОЛЬШОЙ ПОДКОЖНОЙ ВЕНЫ

¹Саволук С.И., ¹Ходос В.А., ¹Герашенко Р.А.,
²Горбовец В.С.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра хирургии и сосудистой хирургии, Киев, Украина

Острый тромбофлебит поверхностных вен является актуальной проблемой современности, так как часто может распространяться на глубокие вены с последующим развитием легочной эмболии. Социальная сторона проблемы варикотромбофлебита заключается в наступлении длительной нетрудоспособности большинства больных и полной инвалидизации, поэтому поиск наименее травматичных методик коррекции указанного заболевания является актуальным вопросом современной флебологии.

Цель исследования - сравнительный анализ качества жизни больных острым восходящим тромбофлебитом большой подкожной вены после лечения методами высокочастотной эндовенозной электросварки и стандартной флебэктомии.

Проанализированы результаты лечения 63 больных острым восходящим тромбофлебитом большой подкожной вены с III и IV классом тромбофлебита, которые находились на стационарном лечении в хирургическом отделении городской клинической больницы №8 г. Киева в 2017-2018 гг. Электросварку тромбированного сегмента вены осуществляли с помощью эндовенозного электросварочного катетера. Оценку результатов качества жизни (КЖ) проводили с помощью клинического опросника CIVIQ2 (chronic insufficiency venous international questions).

После проведения эндовенозной электросварки (ЭВЭС) тромбированной большой подкожной вены по данным ультразвукового дуплексного сканирования полная абляция вены наступила у 97,22% больных. У всех пациентов I группы уже на 2 день суммарный показатель КЖ по всем факторам (болевого, физического, социального, психологического) достоверно ($p < 0,05$) превышал дооперационное значение и составил 79,3%, до лечения этот показатель был на 4,3% больше. При дальнейшем наблюдении показатели КЖ во все сроки наблюдения продолжали улучшаться в сравнении с предыдущими ($p < 0,05$). Ограничение качества жизни в связи с болевым, социальным и психологическим факторами после ЭВЭС уменьшилось в 2,1 раза ($p < 0,05$), а у пациентов группы контроля только в 1,2 раза.

Выявленные по всем показателям качества жизни преимущества метода высокочастотной эндовенозной электро-

сварки над стандартной флебэктомией позволяет рекомендовать этот метод к широкому практическому применению.

რეზიუმე

პაციენტების ცხოვრების ხარისხის შეფასება დიდი საფენოვანი ვენის მწვავე აღმავალი თრომბოფლებიტის მკურნალობაში მაღალი სისწორის ენდოვენური შედეგების გამოყენების შემდეგ

¹ი.საგოლიუკი, ¹ვ.ხოდოსი, ¹რ.გერაშენკო, ²ვ.გორბოვეცი

¹პ.შუპიკის სახ. ეროვნული სამედიცინო დიპლომის-შემდგომი განათლების აკადემია, კიევი, უკრაინა

ზედაპირული ვენების მწვავე თრომბოფლებიტი სადღეისოდ წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას, ვინაიდან ხშირად ვრცელდება ღრმა ვენებზე, შემდგომში ფილტვის ემბოლიის განვითარებით, რაც იწვევს შრომისუნარიანობის დაკარგვას და ფიზიკური შესაძლებლობების შეზღუდვას. აქედან გამომდინარე, ნაკლებად ტრავმული მეთოდის მოძიება ავადმყოფობის კორექციისათვის წარმოადგენს თანამედროვე ფლუბოლოგიის აქტუალურ პრობლემას.

კვლევის მიზანს წარმოადგერდა დიდი საფენოვანი ვენის მწვავე აღმავალი თრომბოფლებიტით ავადმყოფების ცხოვრების ხარისხის შედარებითი შეფასება მკურნალობის ორი სხვადასხვა მეთოდის (ენდოვენური ელექტროშედეგება და სტანდარტული ფლექტომია) გამოყენების შემდეგ.

გაანალიზებულია საფენოვანი ვენის მწვავე აღმავალი თრომბოფლებიტით 63 ავადმყოფის მკურნალობის შედეგები მკურნალობის მეთოდის გათვალისწინებით. ვენის თრომბირებული სეგმენტის ელექტროშედეგება განხორციელდა ენდოვენური ელექტროშედეგებელი კათეტერით (ავადმყოფების I ჯგუფი). ცხოვრების ხარისხის შეფასება ჩატარდა კითხვარით CIVIQ2 (chronic insufficiency venous international questions). გამოკითხვის შედეგებმა აჩვენა, რომ საფენოვანი აღმავალი ვენის ენდოვენური ელექტროშედეგების შემდეგ ვენის სრული აბლაცია აღენიშნა ავადმყოფების 97,22%. I ჯგუფის ავადმყოფებს პროცედურის ჩატარების მეორე დღესვე ცხოვრების ხარისხის ჯამური მაჩვენებელი ყველა ფაქტორის მიხედვით (ტკივილი, სოციალური, ფსიქოლოგიური) გაუმჯობესებული იყო შედარებით პროცედურის ჩატარებამდე (79,3%) და დაკვირვების შემდეგ ვადებზე უმჯობესდებოდა იმ ავადმყოფებთან (II ჯგუფი) შედარებით, რომლებსაც ჩატარდა მკურნალობა სტანდარტული ფლექტომიით. ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორები რეკომენდაციას უწევენ ენდოვენური ელექტროშედეგების მეთოდის ფართო გამოყენებას დიდი საფენოვანი ვენის მწვავე აღმავალი თრომბოფლებიტის მკურნალობაში.

PREVALENCE OF INJURIES AMONG THE POPULATION OF THE VINNITSA CITY

¹Makhnyuk V., ²Chorna V., ³Khlietova S., ²Gumeniuk N., ²Shevchuk T.

¹State Institution «A.N. Marzиеv Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv;

²National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The modern world technologies in different fields can work wonders, but the problem of human injuries remain increasingly urgent problem in all countries and in particular in Ukraine. Since the beginning of the 20th century, the problems of traumatism have had a medical and social nature precisely because there was an increase in traumatization among the urban population with temporary disability, traumatism with the transition to disability and traumatic injuries with fatal consequences [35]. In Ukraine in recent years, the situation in the field of occupational safety remains extremely tense, and the level of domestic and occupational injuries remains high enough. However, unlike in Ukraine, in the economically developed countries of the world, injuries rank third among the causes of death of the population, and among the population of working age [30].

The nature of traumatism among the population of large cities depends on the conditions under which the trauma was obtained, the causes of the trauma and the features of the organism's damage. A significant number of injuries among the urban population can be attributed to the street, traffic and sports injuries [36]. For the most part, street injuries are caused by falls and occur in the autumn and winter. The overwhelming number of traffic accidents among the urban population arises both through the fault of pedestrians and the fault of drivers who may be intoxicated or may be under the influence of drugs [31]. People living in the city have the opportunity to play sports at well-equipped courts and gyms. Therefore, the risk of injury is 2-3 times higher than in rural people.

Problems of traumatism of various nature have become the subject of research by many well-known scientists. Considerable scientific attention was paid to the state of labor safety at Ukrainian enterprises in the context of ensuring their economic security [18,23]. Special attention is given to the study of the state of injury at industrial sites of Ukraine [1,14,25]. The analysis, prognosis and the plan of preventive measures for injuries with serious consequences were investigated [7,16,19]. Permanent monitoring of the injury status allows for the collection of data on industrial accidents and fatalities at the level of the region, specific industry and country as a whole, grouping them according to the relevant evaluation criteria to study the dynamics of changes in the studied indicators over time and much more. Depending on the amount of collected and accumulated information on the spatial and temporal dynamics of the trauma condition, data from the analysis of patterns of trauma development can be used for short-term forecasting at the state, sectoral, regional and departmental levels [21].

However, insufficient attention has been paid to the problems of traumatization among urban populations and the causes of their occurrence. Therefore, the purpose of our work is to identify, summarize, systematize the causes and factors of injury; to study the state of injury among the population of a large city during 2016-2018 by nature, location and seasonality; analyze patients' case histories by severity of injuries; analyze the dynamics of the occurrence of injuries over time; to develop recommendations for measures to prevent domestic injuries among the urban population.

According to the World Health Organization, more than 3 million people die each year from injuries, accounting for almost

7% of the world's total death rate. Men are twice as likely to be victims of accidents. Approximately 50% of car accidents and 10% of personal injuries are fatal [5,10].

According to the International Labor Organization, there are 125 million production-related accidents annually worldwide, including 10 million with severe and 220,000 with fatalities [11,12].

According to statistics, enterprises, institutions and organizations of Ukraine more than 200 employees injured every day, of which about 30 are disabled and in 6 fatal end. Cases of death of people engaged in social production in Ukraine occur more often than in the UK - 6 times and 5 times more often than in Japan [2,6,15].

The risk of falling victim to an accident at work or suffering from occupational diseases in Ukraine is 8 times higher than in developed countries [3].

The total amount of compensation to workers affected by an industrial accident or occupational disease reaches 350-400 million hryvnias a year, which in today's difficult economic conditions leads to an arrears of these payments and an increase in social tensions in some regions. Causing injury at the workplace implications of social and economic consequences. Social consequences are the death of workers and disabilities of varying severity [9].

As experience in the world shows, occupational safety is the main guarantee of stability and quality of any production. Worldwide, personal injuries account for almost half of all non-working-related injuries. At present most often at home, not at work, the person suffers injury, called household. Usually, at work, employees follow the rules of occupational safety, and at home, the person neglects them and is not very demanding of themselves and others [4,20].

Material and methods. The content analysis of scientific sources and methodological recommendations on occupational safety was carried out. 300 case histories of patients who sought help from the Vinnytsia City Clinical Ambulance Hospital with injuries during 2016-2018 were analyzed. The information obtained has been systematized and divided into such categories as: nature of trauma, time of occurrence, place of traumatization and dominant season.

Results and discussion. Dangerous factors often lead to trauma and harmful factors to illness. For organizational reasons alone, about 80% of all accidents occur at home and at work. But it is impossible to improve conditions of activity, it is impossible to increase safety by means of organizational measures alone. In the system of injury prevention measures produced by all countries of the world, an important role is given to the development and implementation of comprehensive work safety programs [16,17].

Worldwide home injuries are almost half of all injuries occurring outside working hours. Analysis of our survey included household injury: accidents in homes, backyards, in gardens, in the area and accounted for in 2018 – 72%; in 2017 – 67.4% and in 2016 – 70.4% of all cases. Injuries suffered by people on the street in 2018 – 25.3%; in 2017 – 25.5%; in 2016 – 22.4% of all cases.

At the enterprises, during the operation of equipment and technological processes employees may be in dangerous areas. A dangerous production factor is such a technological process that, under certain conditions, can lead to injury or dramatic deterioration in the health of the working population [13; 14]. In 2016-2018, injuries in the population of Vinnitsa were as follows: in 2018 – 2.7%; in 2017 – 7.1% and in 2016 – 7.2%.

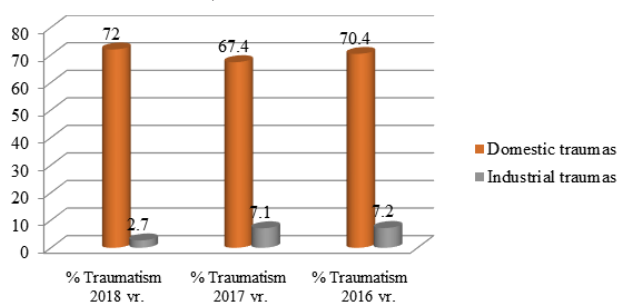


Fig. 1. Types of injuries among the population of Vinnitsa (2016-2018)

By the nature of the injury, closed fractures are most often established. They took first place and made up: in 2018 – 47.5% (of which the thighs – 34.2%; the lower legs – 18.4%; the forearms – 13.15%); 39.4% in 2017 (43.6% of the thighs; 25.6% of the lower legs; 10.25% of the forearms), the highest in 2016 – 51.4% (of the thighs – 45.5%; shins – 23.6%; forearms – n 7.3%).

Wounds took second place. In 2018, 37.5% (of which the shins are 33.3%; the brushes are 23.3%; the forearms are 13.3%); in 2017 – 40.4% (of which tibiae – 17.5%; brushes – 35%; forearms – 27.5%) and in 2016 – 32.7% (of which tibiae – 11.4%; brushes – 60%; forearms – 14.3%).

The third place was diagnosed with open fractures. They accounted for 15% in 2018; in 2017 – 9.1% and in 2016 – 4.7%, respectively.

We have analyzed the dynamics of the occurrence of injuries over time. The day was divided into 4 equal intervals: 00:00 to 6:00; from 6:00 to 12:00; 12:00 pm to 6:00 pm and 6:00 pm to 24:00 pm. From this dynamic, we find that the peak of injury is from 6.00 am to 12.00 am in 2018 – 35.5%; in 2017 – 49.5% and in 2016 – 48.9%. We noted slightly lower index from 12.00 pm to 18.00 pm, namely: in 2018 – 31.5%; in 2017 – 33.3% and in 2016 – 26.5% respectively.

The dynamics of the occurrence of injuries by the seasons of the year were also evaluated. Most often, people are injured in the spring. In 2018, we recorded – 28.9%; in 2017 – 25.0% and in 2016 – 22.6% and in summer 28.8%; 25.8%; 27.0% respectively by years. d in summer 28.8%; 25.8%; 27.0% respectively by years.

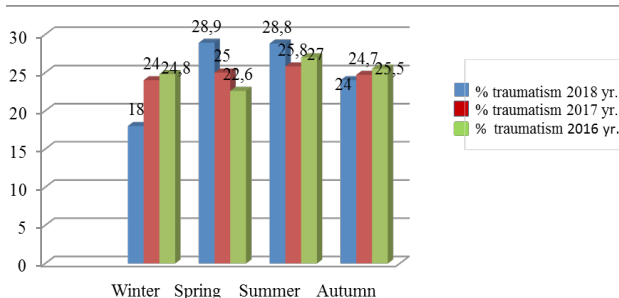


Fig. 2. Dynamics of injury, depending on the season of the year

Analysis of industrial accidents in Ukraine is a major necessary methods of research towards developing mechanisms for prevention injury. After all, an accident at work, especially with fatal consequences, should be considered as a signal to an unsatisfactory state of preventive work to prevent injury at a particular production facility or at the factory as a whole. Only after an objective identification of the true causes of an accident and the patterns of its occurrence, are there real opportunities for effective search for ways to activate preventive work and reduce injuries [21,26].

Injury is better to prevent than to eliminate its effects. Therefore, prevention of domestic and industrial injuries among the urban population is possible only with careful consideration of the causes of their occurrence and sufficient awareness [34].

Organizational causes of injury may include, for example: the absence or poor performance of occupational safety training; lack of control and violation of requirements regarding instructions, rules, and standards of conduct; rules of operation of equipment, vehicles and tools with which the person works; imperfection or lack of protective fencing, alarms and blocking etc.

Sanitary and hygienic reasons include inadequate or poor lighting and increased levels of noise and vibration; poor microclimatic conditions; disruption of ventilation systems; violations of the rules of personal hygiene much more.

For medical and social reasons include: irregular payment of wages; irregularity of work; striving for overtime work; work in combination or at two different enterprises; erroneous actions due to fatigue of the employee due to the excessive difficulty and intensity of work or its monotony; painful condition of the person; dissatisfaction with work due to some conflicts; unfavorable psychological microclimate in the team and so on [28].

Equally important in the prevention of domestic and industrial injuries of any degree of severity are psychological and psychophysiological factors. The psychological state of a person is very important in the performance of their professional, work or social responsibilities [29]. After all, a negative or indifferent attitude to safety, namely: ignoring the requirements of normative legal acts on safety often leads to false actions of the employee and increases the likelihood of accidents, technical accidents and catastrophes. Therefore, injury prevention measures require an understanding of the cause-and-effect relationship of factors affecting accidents in the home and workplace [21].

Psychophysiological factors are due to the peculiarities of human physiology and psychology. The physiological component is related to the physiological capabilities of each person, and the psychic component is determined by such mental processes as: feeling and perception, memory and thinking, attention and freedom. Also important for the person is the mental state, which is manifested in the emotional experience and mental properties of the person, namely: abilities, knowledge, beliefs, outlook, temperament and character [37]. Critical mental states such as depression, stress, conflict, crisis, trans, and psychogenic mood swings that can occur during alcohol or drug intoxication also play an important role in ensuring domestic and industrial hazards.

Therefore, the main measures to prevent and eliminate the above listed causes of injury should be:

- created comfortable microclimate among the population and in teams;
- air conditioning;
- thermal insulation of building structures and technological equipment;

- replacement of harmful substances and materials with harmless ones;
- reducing noise and vibration;
- Installation of rational lighting in production facilities, on streets, in elevators and in entrances;
- ensuring the necessary mode of work and rest of workers ;
- sanitary and household servicing of departments, audiences, entrances, public transport, streets;
- implementation of safe methods and scientific organization of work;
- conducting health education and propaganda work among the urban population [27].

Conclusions.

1. The causes and factors of trauma occurrence are identified, summarized, systematized and the state of trauma among the population of a large city during 2016-2018 by nature, place and seasonality is studied.

2. The case histories of patients were analyzed according to the severity of traumas and the dynamics of the occurrence of traumas by time was analyzed.

3. Recommendations on sanitary and educational measures for prevention of domestic injuries among urban population have been developed.

Completed our research has shown that the domestic injury in 72% of cases predominate over production. This can be explained by the active control of compliance with the safety regulations at the production facilities or by attempts to hide the occurrence of industrial injuries in illegally employed workers. Most often, patients are traumatized between 6:00 and 18:00. Of all traumas, the largest number of victims seek help in connection with the presence of closed fractures is 47.5%; the most frequently injured are the thighs – 34.2% and the lower legs – 18.4%. Among seasons by the number of injuries prevailing summer – 28.8%, due to a large number of leisure time, travel, travel, classes and more active sports.

REFERENCES

1. Березовський А.П., Трус О.М., Прокопенко Е.В. Стан виробничого травматизму та професійних захворювань в Україні. Вісник ПДАА. 2019; 1: 241–249. DOI 10.31210/visnyk2019.01.29
2. Гандзюк М.П., Желібо Є.П., Халімовський М.О. Основи охорони праці: Підручник. Київ: Каравела; 2004. 408 с.
3. Гандзюк М.П., Желібо Є.П., Халімовський М.О. Основи охорони праці. Підручник. Київ: Каравела; 2007. 384 с.
4. Геврик С.О. Безпека життєдіяльності: навч. посіб. Київ: Ельга-Н, КНТ; 2008. 384 с.
5. Гришук М.В. Основи охорони праці: підручник. Київ: Кондор; 2005. 238 с.
6. Заїченко В. І. Курс лекцій з дисципліни «Охорона праці в галузі». Харк.нац.ун-т міськ.госп-ва ім. О.М. Бекетова; 2014; 160.
7. Ільчук О.С. Застосування методу цілочисельної покрової оптимізації для зниження виробничого травматизму. Наукові доповіді НУБіП України. 2018; 3(73). DOI: <http://dx.doi.org/10.31548/dopovidi2018.03.033>
8. Канаєв С.Ф. Охорона праці в питаннях і відповідях: навч. посіб. Луганськ; 2004. 196 с.
9. Катренко Л.А., Кіт Ю.В., Пістун І.П. Охорона праці. Курс лекцій. Практикум: навч. посіб. Суми: ВТД “Університетська книга”; 2007. 496 с.
10. Керб Л.П. Основи охорони праці: навч. посіб. Київ:

КНЕУ; 2003. 215 с.

11. Кривенко О.А. Охорона праці в Україні: Нормативні документи. Київ: КНТ; 2004. 436 с.
12. Лапін В.М. Основи охорони праці: навч. посіб. Львів: ЛБІ НБУ; 2004. 142 с.
13. Лесенко Г. Професійний ризик виробництва та виробничий травматизм. Охорона праці. 2003; 4:36-38.
14. Мітіна Н.Б., Бабенко О.Ю., Воробйова Л.О., Малиновська Н.В. Дослідження стану травматизму та рівня професійної захворюваності на промислових об'єктах України. Строительство, материаловедение, машиностроение. Серия: Безопасность жизнедеятельности. 2018; 105: 139-147. DOI: 10.30838/P.СММ.2415.250918.150.143
15. Мягченко О.П. Безпека життєдіяльності людини та суспільства: навч. посіб. К.: Центр учбової літератури; 2010. 384 с.
16. Пахомов Р. І., Гасій Г. М., Білоус І. О., Лаврут Т. В. Аналіз, прогнозування та профілактика травматизму з важкими наслідками. Збірник наукових праць Харківського університету Повітряних сил. 2015; 2(43): 139-144.
17. Половнев А. Пропаганда – запорука зниження травматизму. Охорона праці. 2003; 7: 10-11.
18. Рябенка М.О. Сучасний стан та динаміка виробничого травматизму у промисловості України. Збірник наукових праць Вінницького національного аграрного університету. Серія: Технічні науки. 2014; 1 (84): 37-41.
19. Семеренко Д., Мітіна Н.Б. Аналіз стану виробничого травматизму в промислових регіонах України. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих учених Проблеми та перспективи забезпечення цивільного захисту; 2018; Харків: НУЦЗ України. 2018. С. 8.
20. Стеблюк М.І. Цивільна оборона та цивільний захист: підручник. Київ: Знання-Прес; 2007. 487 с.
21. Таїрова Т.М. Методологічні засади моніторингу виробничого травматизму. Монографія. К.: Основа; 2014. 201 с.
22. Тенденції зміни стану виробничого травматизму в Україні. Охорона праці: На допомогу спеціалісту з охорони праці. 2010; 12: 8-30.
23. Ткачук К.Н., Кружилко О.Є. Прогнозування виробничого травматизму: монографія. К.: Основа; 2014. 345 с.
24. Турияниця В. Навчальний рік – без травматизму. Охорона праці. 2005; 11: 24-25.
25. Филипчук В.Л., Ткачук К. Н., Печніков О. С., Шаталов О. С., Зеркалов Д. В., Кухнюк О. М. Розслідування нещасних випадків, професійних захворювань і аварій на виробництві. Навч. посібник, 2-ге видання, доповнене та перероблене. К: Основа; 2016. – 304 с.
26. Щур Н. Б., Нечипорук Ю. Г. Виробничий травматизм в Україні: стан і причини. Науковий часопис Національного Педагогічного університету імені М.П Драгоманова. Серія 5. Педагогічні науки: реалії та перспективи. 2011; 26: 174-176.
27. Amber Mehmood, Zaw Maung, Rafael J. Consunji, Ayman El-Menyar, Ruben Peralta, Hassan Al-Thani, Adnan A. Hyder. Work related injuries in Qatar: a framework for prevention and control. Journal of Occupational Medicine and Toxicology. 2018; 13:29. <https://doi.org/10.1186/s12995-018-0211-z>
28. Bhatia Rajiv, Gaydos Megan, Yu Karen, Weintraub June. Protecting Labor Rights: Roles for Public Health. Public Health Rep. 2013 Nov-Dec; 128 (Suppl 3): 39–47. doi: 10.1177/00333549131286S307
29. Bjuggren Carl Magnus. Employment protection and labor productivity. Journal of Public Economics. 2018; 157: 138-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpubeco.2017.11.007>

30. Blessing T. Oyeniyi, Erin E. Fox, Michelle Scerbo, Jeffrey S. Tomasek, Charles E. Wade, John B. Holcomb. Trends in 1029 Trauma Deaths at a Level 1 Trauma Center. Health Educ Behav. Author manuscript. 2017; Jan; 48(1): 5–12. doi: 10.1016/j.injury.2016.10.037. PMID: 27847192
31. F.Alberdi,I.García,L.Atutxa,M.Zabarte,TraumaandNeurointensiveCareWorkGroupoftheSEMICYUC. Epidemiology of severe trauma. Med Intensiva.2014;38(9):580-588. DOI: 10.1016/j.medine.2014.06.002
32. Karin A. Mack, Karen D. Liller, Grant Baldwin, David Sleet. Preventing Unintentional Injuries in the Home Using the Health Impact Pyramid. Health Educ Behav. 2015 Apr; 42(10): 115S–122S. doi: 10.1177/1090198114568306. PMID: 25829110
33. Lim Kuang, Jasvinder Kaur, Normala Ibrahim, Ho Bk, Yau WK, S.Mohd, WY Lai, Sherina Mohd Sidik. Risk factors of home injury among elderly people in Malaysia. Asian Journal of Gerontology and Geriatric. 2013; 8 (1).
34. Mekkodathil Ahammed, El-Menyar Ayman, Al-Thani Hassan. Occupational injuries in workers from different ethnicities. Int J Crit Illn Inj Sci. 2016 Jan-Mar; 6(1): 25–32. doi: 10.4103/2229-5151.177365. PMID: 27051619
35. Nobhojit Roy, Deepa Kizhakke Veetil, Monty Uttam Khajanchi, Vineet Kumar, Harris Solomon, Jyoti Kamble, Debojit Basak, Göran Tomson, Johan von Schreeb. Learning from 2523 trauma deaths in India- opportunities to prevent in-hospital deaths. BMC Health Services Researchvolume 2017; 17:142. DOI 10.1186/s12913-017-2085-7
36. Pfeifer R, Teuben M, Andruszkow H, Barkatali BM, Pape H-C. Mortality Patterns in Patients with Multiple Trauma: A Systematic Review of Autopsy Studies. PLoS ONE 2016; 11(2): e0148844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148844>
37. Yangho Kim, Jungsun Park, MijinPark. Creating a Culture of Prevention in Occupational Safety and Health Practice. Safety and Health at Work. 2016; 7(2): 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2016.02.002>

SUMMARY

PREVALENCE OF INJURIES AMONG THE POPULATION OF THE VINNITSA CITY

¹Makhnyuk V., ²Chorna V., ²Khliestova S., ²Gumeniuk N., ²Shevchuk T.

¹State Institution «A.N. Marzieiev Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; ²National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Purpose – identify, summarize, systematize the causes and factors of injury; to study the state of injury among the population of a large city during 2016-2018 by nature, place and seasonality; analyze patients' case histories by severity of injuries; analyze the dynamics of the occurrence of injuries over time; to develop recommendations for measures to prevent domestic injuries among urban population. Conduct content analysis of scientific sources and methodological recommendations on occupational safety. To analyze 300 case histories of patients who look for some help at the Vinnytsia City Clinical Ambulance Hospital with injuries during 2016-2018. Systematize the information obtained by dividing it into categories such as the nature of the trauma, the time of occurrence, the place of traumatization and the dominant season. The analysis of the study showed that

the domestic injury include: accidents in homes, backyards, in gardens, in the area and accounted for in 2018 – 72%; in 2017 – 67.4% and in 2016 – 70.4% of all cases. Injuries suffered by people on the street in 2018 – 25.3%; in 2017 – 25.5%; in 2016 – 22.4% of all cases. In 2016-2018, injuries in the population of Vinnitsa were as follows: in 2018 – 2.7%; in 2017 – 7.1% and in 2016 – 7.2%. By the nature of the injury, closed fractures are most often established. They won first place, second place took wounds. The third place was diagnosed with open fractures. They accounted for 15% in 2018; in 2017 - 9.1% and in 2016 – 4.7%, respectively. We have analyzed the dynamics of the occurrence of injuries over time. From the dynamics we find that the peak of injury occurs from 6.00 am to 12.00 pm. The dynamics of the occurrence of injuries by the seasons of the year were also evaluated. Most often, people are injured in spring.

Keywords: industrial injuries, domestic injuries, temporary disability, seasonality of injuries, injury prevention.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРАВМАТИЗМА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ВИННИЦЫ

¹Махнюк В.М., ²Чорна В.В., ²Хлестова С.С., ²Гуменюк Н.И., ²Шевчук Т.И.

¹Государственное учреждение «Институт общественного здоровья им. А.Н. Марзеева Национальной академии медицинских наук Украины», Киев; ²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра медицины катастроф и военной медицины, Украина

В статье систематизированы причины и факторы появления травматизма; изучено состояние травматизма среди населения большого города в течение 2016-2018 гг. с учетом характера, места и сезонности; проведен анализ историй болезней пациентов по степени тяжести травм; проанализирована динамика возникновения травм по времени; разработаны рекомендации по мерам предупреждения бытовых травм среди городского населения. Проведен контент-анализ научных источников и методических рекомендаций по охране труда.

Проанализировано 300 историй болезней пациентов, которые обращались за помощью в городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи г. Винницы с травмами в течение 2016-2018 гг. Полученная информация систематизирована и распределена по следующим категориям: характер травмы, время возникновения, место травматизации и доминирующий сезон.

Результаты исследования показали, что бытовые травмы включали: несчастные случаи в домах, дворах, на приусадебных участках, во время отдыха и составили в 2018 г. 72%; в 2017 г. – 67,4%, в 2016 г. – 70,4% от всех случаев. Травмы, которые получены на улице составили в 2018 г. 25,3%; в 2017 г. – 25,5%; в 2016 г. – 22,4% от всех случаев. Производственные травмы у населения города Винницы в течение 2016-2018 гг. составили: в 2018 г. - 2,7%; в 2017 г. – 7,1% и в 2016 г. – 7,2%. Проанализирована динамика возникновения травм по времени. Установлено, что пик получения травм приходится с 6.00 часов утра до 12.00 часов дня. Оценена также динамика возникновения травм по сезонам года - чаще всего травмы получают весной.

რეზიუმე

ტრავმატიზმის გავრცელება ქალაქ ვინიცას მოსახლეობას შორის

¹გ. მახნიუკი, ²ვ. ჩორნა, ²ხ. ხლესტოვა, ²ნ. გუმენიუკი, ²ტ. შევჩუკი

¹უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ა.პარხევის სახ. საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, კიევი; ²ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კატასტროფის მედიცინისა და სამხედრო მედიცინის კათედრა, უკრაინა

სტატიაში სისტემატიზებულია ტრავმატიზმის განვითარების მიზეზები და ფაქტორები; შესწავლილია ტრავმატიზმის მდგომარეობა დიდ ქალაქში 2016-2018 წწ. განმავლობაში დაზიანების ტიპის, ადგილისა და სეზონის გათვალისწინებით; ჩატარებულია პაციენტების ავადმყოფობის ისტორიების ანალიზი ტრავმის სიმძიმის ხარისხის მიხედვით; გაანალიზებულია

ტრავმების აღმოცენების დინამიკა დროში; შემუშავებულია რეკომენდაციები საყოფაცხოვრებო ტრავმების თავიდან აცილებისათვის ქალაქის მოსახლეობაში. ჩატარებულია შრომის დაცვის და უსაფრთხოების მიმართულებით სამეცნიერო ლიტერატურის წყაროების და მეთოდური რეკომენდაციების კონტენტ-ანალიზი.

გაანალიზებულია პაციენტების ავადმყოფობის 300 ისტორია, რომელთაც ტრავმის გამო 2016-2018 წწ. დაზიანებისათვის მიმართეს ქ. ვინიცას სასწრაფო სამედიცინო დახმარების კლინიკურ საავადმყოფოს. მიღებული ინფორმაცია სისტემატიზებულია და განაწილებულია შემდეგი კატეგორიების მიხედვით: ტრავმის ხასიათი, აღმოცენების დრო, ტრავმატიზების ადგილი და დომინანტური სეზონი.

სხვა რაოდენობრივ მაჩვენებლებთან ერთად, დადგენილია, რომ ტრავმის მიღების დროის პიკი დილის 6 საათიდან დღის 12 საათამდეა. შეფასებულია, ასევე, ტრავმის აღმოცენების დინამიკა წლის სეზონის მიხედვით – ტრავმას ყველაზე ხშირად იღებენ გაზაფხულზე.

СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

^{1,2}ჩიკვათია ლ.ვ., ^{1,2}ავაშავილი ნ.ნ., ²ობგაიძე გ.ო., ²აკრადზე დ.ვ.

Тбилисский государственный медицинский Университет, ¹департамент ортопедии и травматологии; ²Первая университетская клиника, Тбилиси, Грузия

Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) – мультифакторное заболевание, преимущественно, людей молодого возраста, приводящее к развитию вторичного тяжелого остеоартроза тазобедренных суставов с последующей инвалидизацией [1]. АНГБК у взрослых как самостоятельное заболевание впервые описали Е. Bergman (1927) и Е. Freund (1939). Вначале его сравнивали с болезнью Пертеса у детей, предлагая для взрослых пользоваться тем же термином, но у детей, в отличие от взрослых, болезнь часто заканчивается восстановлением костной ткани.

АНГБК обычно развивается в возрасте 35–55 лет (средний возраст 38 лет). Данных о распространенности заболевания в общей популяции не представлено. Однако отмечено, что в США каждый год диагностируется от 10000 до 50000 новых случаев АНГБК [1-3]. Только у 20% больных данная патология регистрируется в возрасте старше 50 лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1, у половины больных наблюдается двустороннее поражение. Приблизительно 5–18% операций по эндопротезированию тазобедренного сустава выполняются по поводу первичного АНГБК [2].

Различают два типа остеонекротического процесса: медуллярный и решетчато-кортикальный (с вовлечением сустава). Медуллярный остеонекроз развивается при наруше-

нии кровоснабжения костномозгового канала, в результате чего гибнут клетки трабекулярной кости. Решетчато-кортикальный с вовлечением сустава более тяжелый некроз: сосудистые нарушения обычно фиксируются в проксимальном отделе бедра, гибнет как трабекулярная, так и субхондральная кость и данная область не способна кальцифицироваться как при медуллярном типе некроза. АНГБК – следствие нарушения кровотока и некроза элементов костного мозга головки бедренной кости. Главные среди факторов риска здесь – длительное использование стероидов, аутоиммунные заболевания (например - системная красная волчанка), алкоголизм, курение, травмы и оперативные вмешательства на суставе. Также имеются данные о влиянии коагулопатий (тромбофилии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), панкреатита, ионизирующей радиации, серповидноклеточной анемии, гиперлипидемии, синдрома жировой эмболии, дисплазии тазобедренных суставов, химиотерапии и/или облучения, трансплантации органов, хронических заболеваний печени и метаболических заболеваний костной ткани. Однако во многих случаях, по свидетельству разных авторов, в 40–50% случаев АНГБК описывается как идеопатический. Согласно последним данным, среди причин идеопатического АНГБК большое значение придается нарушениям свертывания крови, в частно-

сти, тромбофилии, которая у данных больных встречается в несколько раз чаще, чем в популяции. Есть основания считать, что АНГБК может быть результатом генетических аномалий. По другой гипотезе гибель клеток происходит как в результате повышения внутрикостного давления в головке бедренной кости, ведущего к ухудшению кровоснабжения, так и механизма, подобного компартмент-синдрому [4].

По последним данным, приблизительно у 40% больных, длительно получающих кортикостероиды, развивается АНГБК. Стероид-индуцированный остеонекроз представляет особую группу в свете экспериментальных подходов в разработке методов лечения. Помимо того, что применение глюкокортикоидов является одним из этиологических факторов АНГБК, следует отметить, что стероиды действуют на остециты и напрямую, стимулируют их апоптоз. Предполагается, что стероидная терапия нарушает кровообращение в головке бедра, вызывая ишемию тканей. Также она индуцирует гипертрофию адипоцитов костного мозга, что повышает внутрикостное давление.

В основном, стероидная терапия применяется при трансплантации почки, лечении системной красной волчанки, ревматоидных расстройств и острого лимфобластного лейкоза. Дозировка глюкокортикоидов, способы приема и продолжительность лечения взаимосвязаны друг с другом и являются основой для развития остеонекроза. Группа высокого риска развития остеонекроза включает пациентов, получающих стероиды в высоких дозах и длительно. Механизм развития стероидно-индуцированного остеонекроза до конца не изучен, но ряд механизмов и их совокупность могут быть использованы для рассмотрения патогенеза болезни: нарушение баланса между костной резорбцией и регенерацией, травма сосудов, апоптоз, гипертрофия жировой клетки, жировая эмболия, интраваскулярная коагуляция.

Видимо, нарушенная дифференциация мезенхимальных клеток (при лечении глюкокортикоидами) может быть потенциальным механизмом рассматриваемой патологии [5]. Учитывая то, что окклюзия артерий считается главным предрасполагающим к АНГБК фактором, выделяют два основных механизма – тромбоз и эмболию. Артериальный тромбоз может развиваться двумя путями, действующими синергично: первичное повреждение стенки артерии и первичная патология коагуляции. Некоторые авторы описывают тромбоз, вызванный атеросклерозом или другими болезнями сосудов, а также наследственной или приобретенной тромбофилией. Среди механизмов эмболических поражений – нарушения метаболизма липидов при сниженной липолитической активности ферментов. Циркулирующие липиды аккумулируются в печени, приводя к ее жировой дегенерации и формированию жировых кист. Разрыв таких кист или спонтанная диффузия капелек жира, проходящих через легочный фильтр, могут обуславливать жировую эмболию. Субхондральные отделы головки бедренной кости – зона локализации жировых эмболов как в связи с небольшим диаметром, так и терминальным строением артериальных сосудов. Внутрикостные жировые эмболы вызывают стаз путем механической окклюзии, а также повреждения эндотелия продуктами гидролиза свободных жирных кислот. Другой вариант патогенеза – внешняя компрессия капилляров гипертрофированным костномозговым жиром и клетками при повышенном внутримозговом давлении и нарушениях кровообращения [6,7]. Кровоснабжение головки бедренной кости обеспечивается базицервикальным экстракапсулярным суставным сосудистым кольцом

и восходящей ветвью медиальной огибающей артерией бедра, а также мелкими дополнительными артериальными притоками нижних и верхних ягодичных артерий круглой связки. В любом случае основная причина некроза – острая ишемия, вызванная острым нарушением кровообращения, как артериального, так и венозного, в головке бедренной кости. По мнению некоторых исследователей, причиной таких нарушений служат особенности кровоснабжения данной области (в виде «закрытого отсека»). Так, описано развитие АНГБК после стентирования бедренной артерии при атеросклеротической облитерации. Помимо сосудистого фактора большое значение в патогенезе АНГБК придается нарушениям репаративной регенерации костной ткани. Считается, что повреждение структуры и снижение механических свойств кости происходит при начинающихся репаративных процессах. Для образования новой кости с эффективными механическими свойствами необходимо три месяца, однако для разрушения структуры трабекул остеокластам достаточно три недели. Таким образом, репаративные процессы становятся нерезультативными, и коллапс головки бедра происходит при механической нагрузке [3,8].

Симптомы АНГБК головки бедренной кости весьма разнообразны в зависимости от стадии болезни. В начальных этапах могут отмечаться незначительные приступы боли без видимой причины, особенно при внутренней ротации бедра, часто с сохранением нормального объема движений. При прогрессировании процесса дискомфорт может перейти во внезапные приступы тяжелой боли, которые могут быть сигналом коллапса или перелома головки бедра. Дальнейшее развитие болезни обычно определяется усиливающимися механическими симптомами, уменьшением объема и болезненностью при движении, симптомом Тренделенбурга, крепитацией и нестабильностью головки бедра. Клинически АНГБК характеризуется симптомами, схожими с проявлениями коксартроза: боли в паховой области, распространяющиеся по передней и боковой поверхностям бедра с иррадиацией в коленный сустав. Они усиливаются при нагрузке, иррадируют в область поясницы, не проходят в покое и ночью; ограничение движений в пораженном суставе; хромота на больную ногу; быстрое развитие гипотрофии мышц бедра на стороне поражения; укорочение бедра.

Согласно Association Research Circulation Osseous [9,10], выделяют четыре стадии заболевания: I стадия – отсутствующий изменения на рентгенограмме; II стадия – демаркационный склероз головки бедренной кости без коллапса; III стадия – коллапс головки бедренной кости (ША – менее 3 мм, ШВ – более 3 мм); IV стадия – дегенеративные изменения.

Наибольшим признанием пользуется характеристика АНГБК по пяти стадиям:

I стадия – рентгенологических признаков нет, гистологически – некроз губчатого вещества головки и костного мозга, клинически – боли и ограничение движений в суставе, мышечная гипотрофия.

II стадия – импрессионный перелом: множество микроскопических переломов на фоне некроза костной ткани. Рентгенологически головка бедренной кости гомогенно затемнена, высота ее снижена, нет структурного рисунка, поверхность головки местами в виде уплотненных фасеток, суставная щель расширена. При магнитно-резонансной томографии определяется некротический дефект.

III стадия – секвестрация: головка уплощается и состоит из отдельных бесструктурных изолированных фрагментов

разной формы и величины, шейка бедренной кости укорачивается и утолщается, суставная щель расширяется в большей степени.

IV стадия – репарации: происходит восстановление губчатого вещества головки. На рентгенограмме секвестроподобных участков не видно, обрисовывается тень головки, округлые кистовидные просветления.

V стадия – вторичного деформирующего артроза. Начинает проследиваться костная структура головки бедренной кости, форма ее значительно изменена, конгруэнтность суставных поверхностей нарушена. Интересно, что коллапс головки бедренной кости, согласно последним данным, происходит за относительно короткий промежуток времени – 5 месяцев [10].

Для исследования кровообращения в головке бедренной кости используются лазерная доплеровская флоуметрия и микросенсорные преобразователи внутрикостного давления. Большое значение имеет гистологическое исследование образцов костной ткани, взятых во время эндопротезирования пораженного сустава. Гистологическое исследование позволяет диагностировать болезнь, дифференцировать ее с другими патологиями и определить пути развития процесса. При прогрессировании остеонекроза структура кости значительно изменяется. В субхондральной зоне и зоне некроза возрастает активность остеокластов, в то время как в зоне склероза усиливается активность остеобластов.

В большинстве случаев при АНГБК лабораторные показатели, такие как протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, остаются нормальными. Однако при сравнительном исследовании пациентов с нетравматическим АНГБК и здоровых выявляются значительные отклонения в концентрации факторов свертывания в плазме крови. Так, у больных выявлено значительное снижение уровня грелина, повышение уровней фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 и С-реактивного белка, что говорит об их вовлечении в патогенез патологии. В качестве диагностического маркера развития АНГБК предложен интерлейкин-33.

Наиболее распространёнными методами инструментального исследования является рентгенография и МРТ (рис. 1-3). Ранние изменения в T1 на снимке нормальной и некротической кости дифференцируют и отличаются между собой в так называемой «линии плотности» (density line) - на T2 изображении, видна вторая линия, которая указывает на увеличение васкуляризации в гранулирующей ткани. МРТ позволяет нам количественно оценить остеонекроз.

Как было отмечено, аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) – заболевание прогрессирующее, быстро приводящее к дисфункции тазобедренного сустава и инвалидизации пациентов, поэтому разработка эффективных методов лечения данной патологии является весьма актуальной проблемой современной ортопедии. Учитывая, что в патогенез болезни вовлечены два основных механизма – сосудистый (нарушение кровообращения) и тканевой (патология остеоцитов, остеобластов и остеокластов), методы лечения должны быть направлены на данные звенья. На начальных стадиях остеонекроза проводят органосохраняющие процедуры, включающие как оперативное лечение, так и применение различных медикаментозных препаратов и стволовых клеток. Исходя из того, что аваскулярный некроз наиболее часто развивается у людей молодого и среднего возраста, относительно активных, и что тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава не всегда даёт оптимальный результат, на ранних стадиях болезни целесообразно использовать различные процедуры для сохранения сустава: центральная декомпрессия, чрезкожное просверливание, сосудистая и бессосудистая костная пластика, ротационная остеотомия. Однако оценка эффективности данных суставосохраняющих операций весьма вариабельна. Первоначальное лечение на ранних стадиях АНГБК заключается в разгрузочной терапии – полный покой и разгрузка сустава, что необходимо для предотвращения повреждения сосудов, кровоснабжающих головку бедренной кости, и последующего его коллапса. Однако данная тактика только в 20% случаев приводит к положительным результатам. В 80% наблюдений, а иногда и чаще приходится прибегать к хирургическим вмешательствам, включая тотальное эндопротезирование сустава (артропластику) и другие способы. Среди хирургических методик с 1972 года используется чрезвертельная ротационная остеотомия бедра, суть которой заключается в перемещении некротизированного участка головки бедренной кости в область наименьшей механической нагрузки. Однако, в 40% случаев после ротационной остеотомии наблюдаются осложнения в виде нестабильности. Идеальная хирургическая тактика при АНГБК заключается в удалении некротизированной ткани с замещением ее жизнеспособной и крепкой костью с последующим восстановлением жизнеспособности головки и предотвращением коллапса суставной поверхности. С этой целью применяется бессосудистая и сосудистая костная трансплантация. Бессосудистую методику используют в состоянии предколлапса и при минимальном пост-



Рис. 1. Рентгенография тазобедренного сустава

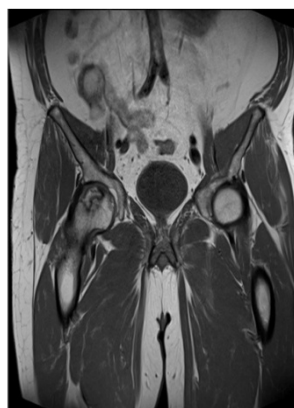


Рис. 2. МРТ, T1 изображение

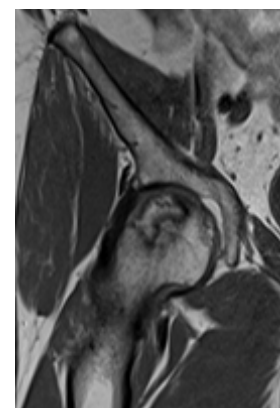


Рис. 3. МРТ, T2 изображение

коллапсе с относительно сохраненным суставным хрящом – приблизительно в 85% случаев, в послеоперационном периоде удается избавиться от симптомов с минимальным прогрессированием остеоартроза. В качестве трансплантата используют в основном собственую малоберцовую кость. Трансплантация васкуляризированной кости дает прогностически лучшие результаты и позволяет восстановить субхондральную поверхность на более поздних стадиях болезни. Для пересадки применяется, например, васкуляризированный участок малоберцовой кости. Статистически значимые результаты (36 пациентов, послеоперационное наблюдение в течение 10–24 недель) показаны при трансплантации кости на тройном мышечном стебле с использованием портняжной мышцы, мышцы широкой фасции бедра и части средней ягодичной мышцы. Суставсохраняющие техники, такие, как внутренняя декомпрессия, бессосудистая или васкуляризированная пересадка кости, различные виды остеотомии бедра наиболее перспективны на ранних стадиях АНГБК с сохранением структурных взаимосвязей субхондрального слоя. Кроме того, перспективным направлением можно назвать усиление костной регенерации, пересадку остеогенных или ангиогенных клеток-предшественников в комбинации с вспомогательными факторами роста, например мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки. В эксперименте уже разработана модель трансплантации трансгенных по фактору роста гепатоцитов мезенхимальных стволовых клеток. Следует отметить, что осевая декомпрессия – широко распространенная процедура при лечении АНГБК пациентов молодого возраста. Ее эффект реализуется посредством снижения внутрикостного давления. Однако осевая декомпрессия при остеолизе в основном только устраняет клинические симптомы и почти не влияет на прогрессирование заболевания. В экспериментах на кроликах доказан лучший терапевтический эффект создания отрицательного давления в тканях головки бедренной кости. Этот эффект связан со стимулированием пролиферации сосудов, усилением кровообращения и остеогенной дифференцировки стромальных клеток костного мозга. Выявлена более высокая экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста и морфо генетического костного протеина-2 при использовании отрицательного давления в сравнении с внутренней декомпрессией. Более эффективным оказался способ осевой декомпрессии с замещением костной ткани синтетическими материалами (сульфатом кальция и фосфатом кальция). Согласно проведенному метаанализу, трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга показала лучшую терапевтическую эффективность в сравнении с осевой декомпрессией. По данным Q. Mao et al. [11], введение собственных мононуклеарных клеток костного мозга, обогащенных мезенхимальными стволовыми клетками, в медиальную огибающую артерию бедра с последующей внутриартериальной перфузией в головку бедренной кости продемонстрировало 92,3% статистически значимых клинических результатов в течение 5 лет после процедуры. Наиболее многообещающими и эффективными оказались комбинированные методики – такие как трансплантация мезенхимальных стромальных клеток, дополненная пересадкой васкуляризированной кости. Менее успешной проявила себя комбинация осевой декомпрессии с инъекциями собственного костного мозга, взятого из гребня подвздошной кости. Однако в большинстве случаев предотвратить прогрессирование болезни не удается, и основным способом лечения

остается тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, в особенности на поздних стадиях остеолизе с коллапсом сустава. Прогноз продолжительности жизни после эндопротезирования связан с возможным развитием такого осложнения, как отек костного мозга бедренной кости. В связи с этим необходимо строго соблюдать технику оперативного лечения и послеоперационного ведения пациентов. В комплексе терапевтических мероприятий также используется гипербарическая оксигенация, демонстрирующая положительные результаты при длительном использовании. Недавние клинические исследования показали, что бисфосфонаты усиливают апоптоз остеокластов и предотвращают коллапс головки бедренной кости. Помимо применяемых в клинической практике методов, хотелось бы остановиться на перспективных экспериментальных методиках. Это, прежде всего, связано с неудовлетворительными результатами многих органосохраняющих методик, применяемых в настоящее время. Для разработки наиболее обоснованных способов лечения большим подспорьем служат генетические методы исследования с целью выявления факторов риска остеолизе как целевой мишени для терапевтического воздействия. За последние годы опубликовано множество статей о применении различных комплексных (Huogu I формула) и монопрепаратов (экстракт *Achiranthes bidentata*) растительного и животного (эритропоэтин) происхождения, влияющих как на ангиогенез, так и на обмен веществ в целом, для предотвращения развития стероид-индуцированного АНГБК на крысах [3]. Однако до их клинических испытаний рано говорить о каких-либо перспективах. Получены данные о возможности адренокортикотропного гормона предотвращать остеолизе путем стимуляции остеобластов и экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста. Последний является ключевым фактором костного ремоделирования, контролирует процессы ангиогенеза и применяется в качестве терапевтического средства для усиления неоваскуляризации. Использование его в эксперименте показало успешные результаты для предотвращения АНГБК путем стимуляции ангиогенеза и усиления репарации. Заслуживают внимания работы H. Zheng et al. [12], где показано значительное снижение частоты стероид-индуцированного АНГБК при использовании гастродина – одного из компонентов травы *Gastrodia elata* Bl, обладающего антиапоптозным действием. Полученные данные говорят не только о перспективах медикаментозного лечения остеолизе, но и об особенностях патогенеза болезни, ключевую роль в котором играет усиленный апоптоз остеоцитов [17]. Статистически значимый усиленный апоптоз остеоцитов и остеобластов в области некроза при АНГБК независимо от этиологии выявлен E. Mutijima et al. [13]. Исследования проводились на гистологических материалах пациентов, подвергшихся тотальному эндопротезированию сустава. Среди антагонистов TLR для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний используется TAK-242 (этил(6R)-6-[N-(2-хлоро-4-фторфенил) сульфамойл] циклогексо-1-ene-1-карбоксилат). Так как роль этих рецепторов в патогенезе стероид-индуцированного АНГБК доказана, данное вещество может стать препаратом выбора для лечения этой разновидности заболевания [14]. В экспериментах на крысах продемонстрирована эффективность коэнзима Q10 для предотвращения развития стероид-индуцированного АНГБК (развитие у 20% в сравнении с контролем без применения коэнзима – 70%) [5]. В свете того, что среди этиологических факторов АНГБК значимую роль играет па-



Рис. 4. Постоперационная рентгенограмма ТБС

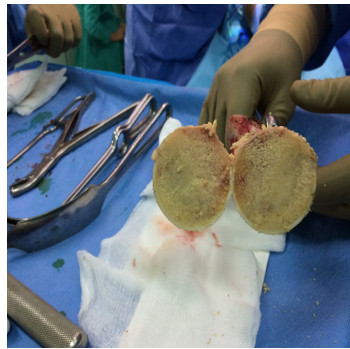


Рис. 5. Распил головки бедренной кости

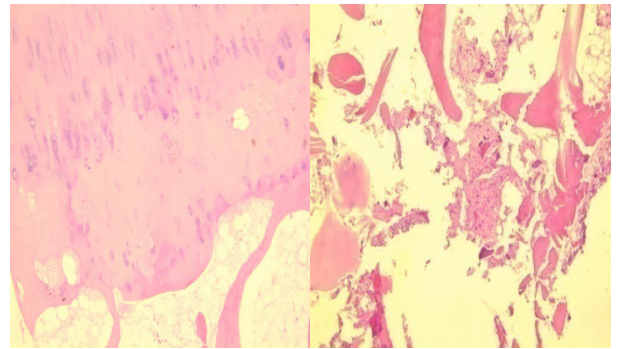


Рис. 6. Снимки гистоморфологии головки бедренной кости

тология системы свертывания крови, в терапии данного заболевания предполагается так же использование антикоагулянтов. Например, R. Beckmann et al.[2] в экспериментах на кроликах доказали эффективность эноксапарина для предотвращения стероид-индуцированного остео некроза. Клинически при лечении пациентов с АНГБК эноксапарин предотвращал прогрессирование болезни на 1–2-й стадиях.

Эндопротез тазобедренного сустава и гемияртропластика применяется на IV стадии заболевания, когда наблюдается коллапс бедренной кости. Показания к эндопротезированию: неадекватность других процедур, специфические факторы (возраст, симптомы, прогностические факторы). Для сохранения суставов более молодых пациентов используют полиэтилен или керамические эндопротезы. Эндопротезирование тазобедренного сустава при стероидном остео некрозе является золотым стандартом в лечении сложных и далеко запущенных случаев; тем не менее, отсутствие у имплантатов долгосрочных ресурсов что приводит к частым ревизионным вмешательствам ещё раз подчёркивают актуальность данной патологии и требуют совершенствования как консервативных, так и оперативных методов лечения [15,16].

В подтверждение вышесказанного практический интерес представляет один из последних клинических случаев, имевший место в нашей клинике.

Случай из практики: из анамнеза 57-летнего пациента (мужчина): В течение 3 месяцев до операции беспокоили боли в правом бедре. Боли систематически усиливались. В возрасте 19 лет по поводу инфекционного мононуклеоза он проходил стационарное лечение, принимал стероиды в больших дозах и очень долго. Передвигался независимо, с помощью трости. У него была гипертрофия мышц бедра, контрактура при сгибании и приведении мышц. Правая нижняя конечность была укорочена на 1 см. по сравнению со здоровой конечностью. Движения в суставе: сгибание -100 гр., разгибание - 0 гр, отведение - 45. приведение-10, ротация внутрь - 10, ротация наружу -25 градусов. Диапазон движения - болезненный, особенно при вращении.

Нервно-сосудистый статус конечности был в норме. При исследовании правого тазобедренного сустава по данным МРТ - кости деформированы, субхондриально выявляются одиночные остеофиты размером 2,2x2,8 см, гипоинтенсивная добавка с четкими краями, выявляется остео некроз головки бедренной кости. Пациент прошел безцементное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

При проведении интраоперационного обследования отмечались хондромалиция головки бедренной кости и остеофиты вертлюжной впадины, синовиальная оболочка была изменена в дегенеративно-фиброзную ткань.

После операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава было проведено гистоморфическое обследование головки бедра, где наблюдались дистрофические и дегенеративные изменения в хондральной ткани: фиброзные и некротические участки (рис. 4-6).

После проведённой операции пациент наблюдался в течении 6 месяцев. В течении курса реабилитации полностью восстановилась функция сустава, осложнений характерных для данного вмешательства не наблюдалось, пациент вернулся к полноценному, активному образу жизни, что ещё раз подтверждает оправданность и эффективность данного оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rackwitz L., Eden L., Reppenhagen S. et al. Stem cell- and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head // *Stem Cell Research and Therapy*. 2012. Vol. 3. P. 7–16.
2. Beckmann R., Shaheen H., Kweider N. et al. Enoxaparin Prevents Steroid-Related Avascular Necrosis of the Femoral Head // *The Scientific World Journal*. 2014. ID 347813. <http://dx.doi.org/10/1155/2014/347813>.
3. Wang C., Peng J., Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: a review // *Exp. Ther. Med*. 2014. Vol. 8, No. 3. P. 700–706.
4. Houdek M., Wyles C., Martin J. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives // *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*. 2014. Vol. 7. P. 65–70.
5. Komurcu E., Oktay M., Kaymaz B. et al. Preventive effects of co-enzyme Q10 (CoQ10) on steroid-induced osteonecrosis in rats // *Acta Orthop. Traumatol. Turc*. 2014. Vol. 48, No. 2. P. 217–222.
6. Li C., Shen L., Yang Y., Shuai B. et al. Plasma ghrelin and von Willebrand factor levels in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head // *Hip Int*. 2014. doi: 10.5301/HIP.2014.12739.PMJ 2017 No. 1 35 Reviews
7. Li X., Xu X., Wu W. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells and core decompression in treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014. Vol. 7, No. 8. P. 5024–5030.
8. Wang C., Wang X., Xu X. et al. Bone microstructure and regional distribution of osteoblast and osteoclast activity in the
9. Kaushik A., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: An update in year 2012 // *World J. Orthop*. 2012. Vol. 3, No. 5. P. 49–57.
10. Shimatani A., Inori F., Yoshida T. et al. Osteonecrosis of femoral head occurred after stent placement of femoral artery

// Case Reports in Orthopedics. 2014. ID 727949, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/727949>.

11. Mao Q., Jin H., Liao F. et al. The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mono- nuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow-up study // *Bone*. 2013. Vol. 57, No. 2. P. 509–516.

12. Zheng H., Yang E., Peng H. et al. Gastrodin prevent steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats by anti-apoptosis // *Chin Med J*. 2014. Vol. 127, No. 22. P. 3926–3931.

13. Mutijima E., De Maertelaer V., Deprez M. et al. The apoptosis of osteoblasts and osteocytes in femoral head osteonecrosis: its specificity and its distribution // *Clin. Rheumatol*. 2014. Vol. 33, No. 12. P. 1791–1795.

14. Tian L., Zhou D.S., Wang K.Z. Association of toll-like receptor 4 signaling pathway with steroid-induced femoral head osteonecrosis in rats // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci*. 2014. Vol. 34, No. 5. P. 679–686.

15. Yu P.A., Peng K.T., Huang T.W. et al. Injectable synthetic bone graft substitute combined with core decompression in treatment of advanced osteonecrosis of the femoral head: A 5-year follow-up // *Biomed J*. 2014. doi:10.4103/2319-4170.138307.

16. Liu Y., Liu S., Zhou S. A modified porous tantalum implant technology for osteonecrosis of the femoral head: survival and prognostic evaluations of onversion into total hip arthroplasty // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014. Vol. 94, No. 31. P. 2429–2433.

17. Luo R.B., Lin T., Zhong H.M. et al. Evidence for using alendronate to treat adult avascular necrosis of the femoral head: a systematic review // *Med. Sci. Monit*. 2014. Vol. 20. P. 2439–2447.

SUMMARY

STEROID-INDUCED OSTEONECROSES OF FEMORAL HEAD

^{1,2}Chikvatia L., ^{1,2}Avazashvili N., ²Obgaidze G., ²Zakradze D.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Orthopedics and Traumatology; ²First University Clinic of TSMU, Georgia

Avascular necrosis of the femoral head is a multifactorial disease with progressive development of severe secondary coxarthrosis. There are two types of necroses – secondary and idiopathic. The pathogenesis of necrosis is associated with local blood circulation disorders, coagulopathies and violation of bone tissue regeneration. Usage of Steroids is one of the most often and important causes of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Postulated pathogenetic mechanisms of steroid-induced osteonecrosis (ON) of the femoral head includes fat cell hypertrophy, fat emboli and intravascular coagulation. MRI stays the main diagnostic method for detection of osteonecrosis in the early stages. Preservation of the native hip is the goal of treatment in young and active patients. Early diagnosis and intervention prior to collapse of the femoral head is the key to a successful outcome of joint preserving procedures. There are no specific biomarkers for diagnostic of ON and NO “golden standard” for its treatment, and frequently a multidisciplinary approach becomes necessary. Joint replacement procedure remains as a main method of treatment after failure of joint preserving procedures and in cases of the late-stages of ON, involving collapse of the femoral head and degenerative changes of the acetabulum. More recent reports of hip replacement surgeries while osteonecrosis of the femoral head, have shown excellent

results, but implant longevity and following revision surgeries, still remain an outstanding problem. In this article, there is described one of the latest clinical cases of the steroid induced avascular necroses of femoral head, which took place in our clinic. Positive clinical outcome, that means full physical and social rehabilitation of the patient, treated by total hip replacement confirms effectiveness of this method in treatment of above mentioned pathology.

Keywords: osteonecrosis, acetabulum, pathogenesis, diagnostic.

РЕЗЮМЕ

СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

^{1,2}Чикватия Л.В., ^{1,2}Авазашвили Н.Н., ²Обгаидзе Г.О., ²Закрадзе Д.З.

Тбилисский государственный медицинский Университет, ¹департамент ортопедии и травматологии; ²Первая университетская клиника, Тбилиси, Грузия

Аваскулярный некроз головки бедренной кости является многофакторным заболеванием с прогрессирующим развитием тяжелого вторичного коксартроза. Существует два типа некрозов - вторичный и идиопатический. Патогенез некроза связан с локальными нарушениями кровообращения, коагулопатиями и нарушением регенерации костной ткани. Использование стероидов является одной из наиболее частых и важных причин нетравматического остеонекроза головки бедренной кости. Постулируемые патогенетические механизмы стероид-индуцированного остеонекроза (ОН) головки бедренной кости включают гипертрофию жировых клеток, жировую эмболию и внутрисосудистую коагуляцию. МРТ остается основным диагностическим методом для выявления остеонекроза на ранних стадиях. Сохранение тазобедренного сустава является целью лечения молодых и активных пациентов. Ранняя диагностика и вмешательство перед коллапсом головки бедренной кости является ключом ведущим к успешным результатам проводимых органосохраняющих процедур. Не существует специальных биомаркеров для диагностики ОН и «золотого стандарта» для его лечения, и часто возникает необходимость в междисциплинарном подходе. Процедура замены сустава остается основным методом лечения после неудачных процедур по сохранению сустава и в случаях поздних стадий ОН, связанных с коллапсом головки бедренной кости и дегенеративными изменениями вертлужной впадины. Последние данные о хирургических операциях по замене тазобедренного сустава во время остеонекроза головки бедренной кости показали превосходные результаты, но долговечность имплантатов и последующие ревизионные операции все еще остаются нерешенной проблемой.

В данной публикации описан один из последних клинических случаев стероид-индуцированного некроза головки бедренной кости, имевших место в нашей клинике. Положительный результат, а именно возвращение к полноценному, активному образу жизни, полученный после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, ещё раз является подтверждением эффективности данного метода лечения.

რეზიუმე

ბარძაყის ძვლის თავის სტეროიდ – ინდუცირებული ოსტეონეკროზი

¹ლ. ჩიკვატია, ^{1,2}ნ. ავაზაშვილი, ²გ. ოზგაიძე, ²დ. ზაქარაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹ორთოპედისა და ტრავმატოლოგიის დეპარტამენტი; ²1 საუნივერსიტეტო კლინიკა, საქართველო

ბარძაყის ძვლის თავის ავასკულარული ნეკროზი, მულტიფაქტორული დაავადებაა, რომელიც მეორადად იწვევს კოქსარტროზის განვითარებას. გამოყოფენ ნეკროზის ორ სახეობას – იდიოპათიურს და მეორადს. ნეკროზის ჩამოყალიბების პათოგენეზი კავშირშია სისხლის მიმოქცევის ლოკალურ დარღვევასთან, კოაგულოპათიასთან და ძვლოვანი ქსოვილის რეგენერაციის პროცესის დარღვევასთან. სტეროიდების გამოყენება წარმოადგენს ყველაზე ხშირ და მნიშვნელოვან მიზეზს ბარძაყის ძვლის თავის არატრავმული ოსტეონეკროზის განვითარებაში. რიგი მექანიზმები და მათი ერთობლიობა შეიძლება გამოყენებულ იქნას დაავადების პათოგენეზის განხილვისას: ცხიმოვანი უჯრედის ჰიპერტროფია, ცხიმოვანი ემბოლიზაცია, ინტრაავასკულარული კოაგულაცია. მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია წარმოადგენს ოსტეონეკროზის ადრეული სტადიის დიაგნოსტიკის ძირითად მეთოდს. დაავადების მკურნალობის ძირითადი მიზანია ახალგაზრდა და აქტიურ პაციენტებში

მენჯ-ბარძაყის სახსრის დაზოგვა და შენარჩუნება. ადრეული დიაგნოსტიკა და ინტერვენცია ბარძაყის ძვლის თავის კოლაფსის განვითარებამდე, დაავადების დადებითი გამოსავლის მთავარი ფაქტორია. დღეისათვის არ არის დადგენილი სპეციფიური ბიომარკერები, რომლებიც დიდ როლს შეასრულებდნენ დაავადების დიაგნოსტიკაში. არ არსებობს დაავადების მკურნალობის „ოქროს სტანდარტი“ - მკურნალობისას საჭიროა მულტიდისციპლინარული მიდგომა. გართულებულ, ან შორსწასულ შემთხვევებში, როდესაც ხდება ბარძაყის ძვლის თავის კოლაფსი, დეგენერაციული ცვლილებები თავსა და ტაბუზის ფოსოში, ენდოპროტეზირება წარმოადგენს ერთადერთ რაციონალურ გამოსავალს. მენჯ-ბარძაყის სახსრის ტოტალურ ენდოპროტეზირებას ბოლო კვლევებით აქვს კარგი შედეგები, მაგრამ იმპლანტების „სიცოცხლისუნარიანობის“ ვადები და შესაბამისად ხშირი რევიზიები ჯერ კიდევ წარმოადგენენ გადაუჭრელ პრობლემას.

წარმოდგენილ სტატიაში აღწერილია ბარძაყის ძვლის თავის სტეროიდ-ინდუცირებული ოსტეონეკროზით დაავადებული პაციენტის ჩვენს კლინიკაში მკურნალობის ერთ-ერთი ბოლო შემთხვევა. მკურნალობის დადებითი შედეგი, კერძოდ კი პაციენტის ცხოვრების აქტიურ, სრულფასოვან ცხოვრების რეჟიმში დაბრუნება, რომელიც მიღწეულ იქნა მენჯ-ბარძაყის სახსრის ტოტალური ართროპროტეზირების ჩატარების შემდეგ, კიდევ ერთხელ მიუთითებს მკურნალობის ამ მეთოდის ეფექტურობაზე აღწერილი პათოლოგიის მკურნალობაში.

EVALUATION OF THE RISK FACTORS OF CERVICAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH INFERTILITY ASSOCIATED WITH ANOVULATION

Pakharenko L., Perkhulyn O., Henyk N., Matviykv N.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Nowadays the problem of preterm labor remains important subject in obstetrical practice. Every year about 11% of deliveries are preterm [14]. Many reasons can lead to the development of preterm delivery [12]. Infection [10,21], cervical insufficiency [8,9], extragenital pathology [16], genetic aspects [22], pregnancy complications [17], uterine abnormalities [19] are the main causes of preterm delivery. But nevertheless, approximately two-thirds of preterm births occur without the evident risk factor [27]. The obstetrical grounds of this problem which are connected with the mother's health are usually closely associated with negative neonatal outcomes [26] and have the social character that requests more costs for neonatal rehabilitation [15].

Cervical insufficiency is the shortening and dilatation of the cervix which is not associated with uterine activity and lead to pregnancy loss usually in the second trimester of gestation [6]. Cervical insufficiency is the pathology of the cervix related to the insufficient amount of collagen [23], relaxin [13], or can be the traumatic origin or associate with the hormonal factor. The rate of cervical insufficiency is not high. It occurs in 0.5 % of the obstetrical population and increases to 8 % in persons with miscarriages in the second trimester during previous pregnancy [25].

Infertility is one more significant problem of society. The women with infertility in anamnesis often have various complications of pregnancy and delivery. Pregnancy conceived with assistant reproductive technology (ART) is associated with pregnancy loss, preterm birth, pregnancy hypertension, high rate of cesarean section, negative neonatal outcomes [18,20]. According to the literature data the frequency of cervical insufficiency after using ART is 20.6%, whereas after natural conceived – it is only 4.4% [4].

The aim of the research was to determine the risk factors of the development of cervical insufficiency in women with infertility associated with anovulation.

Material and methods. We studied the medical cases of history of 308 pregnant women. All these women we divided into 4 groups. 110 pregnant women with cervical insufficiency and without infertility formed the I group. 168 pregnant women with infertility associated with anovulation were divided into two groups (II and III groups). The II group consisted of 92 pregnant women with cervical insufficiency and the III group involved 76 pregnant women without cervical insufficiency. The 30 pregnant women without cervical insufficiency and without infertility

formed the control group. We analyzed the data of obstetrical anamnesis, gynecological diseases, extragenital pathology.

Inclusion criteria: singleton pregnancy which occurred after treatment of infertility associated with anovulation, cervical insufficiency, written consent of the patient. Exclusion criteria: multiple pregnancy, antiphospholipid syndrome, thrombophilia, pregnancy complicated with ovarian hyperstimulation syndrome, cytogenetic causes of pregnancy loss induced by in vitro fertilization, male infertility, connective tissue dysplasia, increased risk of chromosomal fetal abnormalities according to first or second genetic screening. The study was based in City Clinical Perinatal Centre and Regional Perinatal Centre (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

Diagnosis of infertility was based on the recommendations of the World Health Organization – the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse [30]. Diagnostic criteria of cervical incompetence include the cervical length of 25 mm and less and V-shaped transformation of the cervical canal on 40% and more which were determined by transvaginal ultrasound examination [6].

Programs Statistica 6.0, MedCalc were used to assess the results. We estimated criterion χ^2 (Yates corrected Chi-square), odds ratio (OR) and confidence interval (CI) to compare the data between groups.

Results and discussion. There was no significant difference between the average age of women in all observed groups (I group – 28.67±0.51 years, II – 30.21±0.48, III – 29.67±0.57, controls group – 28.70±0.97). Most of the persons of all groups were in the active reproductive period (20-34 years, table 1). But the number of women aged after 35

years was more in groups with infertility compared with the I group and control subjects ($p>0.05$).

It ought to pay attention to the presence of the equal distribution of the number of pregnancies in the persons in the I group. Approximately one third of such women had one (31.82%), two (30.91%) or three and more (37.2%) pregnancies. While in the other groups primigravida persons predominated (the II group – 79.91% ($\chi^2=33.86$, $p<0.001$ compared with the I group), the III group – 68.42% ($\chi^2=22.74$, $p<0.001$ compared with the I group), control group – 63.33% ($\chi^2=8.59$, $p=0.003$ compared with the I group)). Also we determined the difference in the distribution in the quantity of deliveries between the women with cervical insufficiency without infertility and other persons. The almost half of the women in the I group were primiparous - 52 subjects (47.2%) and the other half of them – multiparous - 58 persons (52.73%). Thus the number of multiparous persons was significantly less in the other groups compared to the I group. Commonly, the quantity of the multiparous persons in the II groups was in 5.39 times smaller compared to the I group ($\chi^2=39.77$, $p<0.001$), in the III groups – in 3.34 times ($\chi^2=24.58$, $p<0.001$) and in the control group (7 persons (23.33 %) – in 2.26 times less ($\chi^2=7.05$, $p=0.008$; OR=3.84, 95% CI=1.40-8.94, $p=0.008$). In these groups the primiparous persons prevailed (the II group – 90.22%, the III group – 84.21%, the control group – 76.67%).

Besides the amount of the persons with history of the interruption of previous pregnancy, pregnancy loss or premature birth was more in the I group (42.73%) compared with the others groups (the II group – 25.00% ($\chi^2=6.19$, $p=0.01$), the III group – 14.47% ($\chi^2=15.43$, $p<0.001$), the controls – 20.00% ($\chi^2=5.89$, $p=0.02$; OR=2.98, 95% CI=1.13-7.88, $p=0.03$).

Table 1. The reproductive anamnesis of the observed groups (abs.%)

Reproductive data	I group, n=110	II group, n=92	III group, n=76	Control group, n=30
Age, years:				
till 19	2 (1.82)	-	-	1 (3.33)
20-34	99 (90.00)	76 (82.61)	58 (76.32)	25 (83.33)
35 and more	8 (8.18)	16 (17.39)	18 (23.68)	4 (13.34)
Number of gravidity:				
1	35 (31.82)*	68 (79.91)	52 (68.42)	19 (63.33)
2	34 (30.91)	8 (8.70)	21 (27.63)	7 (23.33)
3 and more	41 (37.27)	16 (17.39)	3 (3.95)	4 (13.34)
Number of parity:				
1	52(47.27)*	83 (90.22)	64 (84.21)	23 (76.67)
2	44 (40.00)*	9 (9.78)	12 (15.79)	5 (16.67)
3 and more	14 (12.73)	-	-	2 (6.66)
Number of women with interruption of pregnancy and preterm birth	47 (42.73)*	23 (25.00)	11 (14.47)	6 (20.00)
Persons with 1 case	31 (28.18)	22 (23.91)	9 (11.84)	6 (20.00)
2 cases	10 (9.09)	3 (3.26)	3 (3.95)	-
3 cases	6 (5.45)	-	-	-
1 preterm birth	3 (2.73)	-	1 (1.32)	-
2 preterm births	1 (0.91)	-	-	-
Reason of pregnancy interruption:				
1 miscarriage	25 (22.73)	15 (16.30)	7 (9.21)	2 (6.67)
2 miscarriages	7 (6.36)	4 (4.35)	1 (1.32)	-
3 miscarriages and more	4 (3.64)	-	-	-
1 missed abortion	3 (2.73)	3 (3.26)	3 (3.95)	2 (6.67)
2 missed abortions	3 (2.73)	-	-	-
Molar pregnancy	1 (0.91)	1 (1.09)	-	-
Induced abortion	4 (3.64)	4 (4.35)	2 (2.63)	2 (6.67)

note: * - significant difference between indicator relative to control group ($p<0.05$)

Table 2. Gynecological pathology and operations in the observed groups (abs.(%))

Gynecological pathology and operations	I group, n=110	II group, n=92	III group, n=76	Control group, n=30
Endometriosis	3 (2.73)	34 (36.46)*	21 (27.63)*	1 (3.33)
Polycystic ovarian syndrome	-	29 (31.52)*	15 (19.74)*	-
Chronic adnexitis	15 (13.64)	4 (4.35)	5 (6.58)	5 (16.67)
Uterine myoma	4 (3.64)	-	12 (15.79)	1 (3.33)
Quantity of women with operations on pelvic organs	10 (9.09)	62 (67.39)*	44 (57.89)*	1 (3.33)
Among them persons with 2 operations	-	11 (11.96)	4 (5.26)	-
Indications for operations:				
Ovarian cyst	5 (4.55)	19 (20.65)	10 (13.16)	-
Endometriosis	-	18 (19.56)	7 (9.21)	-
Polycystic ovarian syndrome	-	6 (6.52)	-	-
Hydrosalpinx	2 (1.82)	5 (6.38)	5 (6.58)	-
Ectopic pregnancy	-	6 (6.52)	1 (1.32)	1 (3.33)
Ovarian apoplexy	-	1 (1.09)	1 (1.32)	-
Uterine myoma (conservative myomectomy)	1 (0.91)	-	7 (9.21)	-
Diagnostic laparoscopy/hysteroscopy	-	11 (11.36)	15 (19.74)	-
Uterine polyp (hysteroscopy)	2 (1.82)	7 (7.61)	2 (2.63)	-
Operations on the cervix (total):	25 (22.73)	6 (6.52)	6 (7.89)	4 (13.33)
Cryodestruction	22 (20.00)	5 (5.43)	5 (6.58)	4 (13.33)
Radio-wave therapy	1 (0.91)	-	-	-
Conization	2 (1.82)	1 (1.09)	1 (1.32)	-

note: * - significant difference between indicator relative to control group ($p < 0.05$)

Table 3. Extragenital pathology in the observed groups, abs.(%)

Extragenital pathology	I group, n=110	II group, n=92	III group, n=76	Control group, n=30
Pathology of thyroid gland	2 (1.82)	8 (8.70)	12 (15.79)	1 (3.33)
Gastroenterologic pathology	24 (21.82)	15 (16.30)	13 (17.11)	5 (16.67)
Pyelonephritis	5 (4.55)	3 (3.26)	3 (3.95)	2 (6.67)
Varicose veins	4 (3.64)	-	-	-
Obesity	2 (1.82)	12 (13.04)	7 (9.21)	-
Diabetes mellitus	-	2 (2.17)	-	-
Tuberculosis	1 (0.91)	-	-	-
Osteomyelitis	1 (0.91)	-	-	-

Among genital pathology endometriosis and polycystic ovarian syndrome (PCOS) were the most spread in the groups of women with infertility (26.46% in the II group and 27.63% - in the III one).

The high rate of gynecological operations on the pelvic organs was typical for women with infertility – 67.39% in the II group and 57.89% - in the III one that was much higher compared with the I ($\chi^2=71.71$, $p < 0.001$ and $\chi^2=49.62$, $p < 0.001$ respectively) and control groups ($\chi^2=34.65$, $p < 0.001$; OR=59.93, 95% CI=7.79-461.20, $p < 0.001$ and $\chi^2=24.02$, $p < 0.001$; OR=39.88, 95% CI=5.16-308.16, $p < 0.001$ respectively). But the spreading of cervical pathology and its correction by different methods was more often observed in patients in the I groups.

Extragenital pathology was not representative in women in all groups but its frequency was higher in persons with infertility (Table 3). It worth mentioning that the diseases of thyroid gland

were demonstrative for persons with infertility. In the I group 1 person (0.91%) had thyroid hyperplasia and 1 (0.91%) – autoimmune thyroiditis; in the II group – 4 women were diagnosed thyroid hyperplasia and autoimmune thyroiditis each; in the III group – 4 persons had hypothyroidism, 3 persons – thyroid hyperplasia and autoimmune thyroiditis each, 2 - thyroid hypoplasia.

Persons with primary infertility prevailed in both infertility groups – 73.91% in the II group and 68.42% - in the III one (Table 4). The presence of endometriosis was the most spread factor in persons in two groups (36.46% – in the II group, 27.63% - in the III one). But the rate of the other reasons for infertility differs in patients between groups. Women with infertility who had cervical insufficiency had more often PCOS (31.52%), hyperandrogenism ($\chi^2=4.34$, $p=0.04$; OR=3.04, 95% CI=1.15-8.05, $p=0.03$), diminished of ovarian reserve ($\chi^2=10.60$, $p=0.001$; OR=6.00, 95% CI=1.97-18.24, $p=0.002$).

Table 4. Gynecological pathology and type of infertility treatment in women with infertility associated with anovulation, abs.(%)

Parameter	II group, n=92	III group, n=76
Primary infertility	88 (73.91)	52 (68.42)
Secondary infertility	24 (26.09)	24 (31.88)
Duration of infertility:		
till 5 years	39 (42.39)	36 (47.37)
more than 5 years	53 (57.61)	40 (52.63)
Endometriosis	34 (36.46)	21 (27.63)
Polycystic ovarian syndrome	29 (31.52)	15 (19.74)
Hyperandrogenism	19 (20.65)	6 (7.89)*
Uterine myoma	-	12 (15.79)*
Hyperprolactinemy	6 (6.32)	18 (23.68)*
Anovulation caused by thyroid gland diseases	-	8 (10.53)*
Diminished ovarian reserve	23 (25.00)	4 (5.26)*
Conceived with additional reproductive technology	49 (53.26)	28 (36.84)*
Controlled ovarian stimulation for ART and for non-ART cycles	67 (72.83)	32 (42.11)*
Number of attempts in ART:		
1	17 (34.69)	12 (42.86)
2	28 (57.14)	16 (57.14)
3 and more	4 (8.16)	-

note: * - significant difference between indicators of two groups ($p < 0.05$)

ART (in vitro fertilization) was used for infertility treatment frequently in the II group ($\chi^2=3.88$, $p=0.04$; $OR=1.95$, 95% $CI=1.05-3.63$, $p=0.03$) compared with the III group. Besides the number of persons with controlled ovarian stimulation for ART or for non-ART cycles with gonadotropin and clomiphene citrate use was in 1.73 times more ($\chi^2=10.60$, $p=0.001$; $OR=3.69$, 95% $CI=1.93-7.04$, $p < 0.001$). There was no difference in the number of attempts for ART between women with cervical insufficiency and without it. So, according to the above mentioned results of the gynecological pathology and type of infertility treatment in women with infertility associated with anovulation and the literature data we can indicate the factors of cervical insufficiency in such patients – hyperandrogenism, diminished ovarian reserve which can be corrected with the use of ART, controlled ovarian stimulation. The statistical results of the presence of these factors between controls persons and women with infertility associated with anovulation who have cervical insufficiency are: hyperandrogenism – $OR=16.18$, 95% $CI=0.95-276.65$, $p=0.05$; diminished ovarian reserve – $OR=20.63$, 95% $CI=1.21-350.69$, $p=0.04$; conceived with ART – $OR=69.41$, 95% $CI=4.12-1169.23$ to 2739.97, $p=0.003$; controlled ovarian stimulation – $OR=161.47$, 95% $CI=9.5157-2739.97$, $p < 0.001$.

According to the study of Wang SW et al. the rate of cervical insufficiency is 0.1-2.0% [28]. The same frequency of the spreading of this pathology at the level of 1 % was determined in the retrospective analysis of 34173 singleton pregnancies with the diagnosis of cervical insufficiency [24]. An increased rate of cervical insufficiency was found in the women conceived with ART – 31-55.7% [2]. The results of the research established that the frequency of cervical insufficiency among 201 women after ART with donor oocytes compared with persons after ART with own oocytes was 14.4% versus 9.7 % (singleton pregnancy – 12.2% versus 8.2%, multifetal pregnancy – 21.7% versus 14.3%) [7]. Also the increased rate of cervical insufficiency was established in the research in which 51 women with twin pregnancy after ART and embryo transfer and 151 women after natural conceived were examined. The authors inform that

the frequency of cervical insufficiency was diagnosed in 47.01% 10.59% respectively [3].

Most of the researches indicate the traumatic origin of cervical insufficiency connected with previous labors, intrauterine gynecological procedures associated with cervical dilatation. According to our results the multiparous persons predominated in the group with cervical insufficiency - 58 women (52.73%), however in the group with infertility and cervical dilatation such persons were less ($p < 0.001$), as in the groups without cervical insufficiency (infertile persons (15.79%, $p < 0.001$) and controls - 7 subjects (23.33%, $p=0.008$).

Besides this, the study of Линченко НА и др. demonstrated that 66.36% of persons with cervical insufficiency had intrauterine procedures with dilatation of the cervix, in addition 44.54% of them had two procedures compared to the persons without this diagnosis (only 28%) [5]. In our research we found that 42.73% of the women with cervical insufficiency who were not infertile had more rate of interruption of pregnancy related to intrauterine gynecological operations with the cervical dilatation (miscarriages, induced abortions, preterm labor) compared to the controls ($p < 0.05$) and persons with infertility (with or without cervical insufficiency ($p < 0.05$)). But we determined that the number of persons with the traumatic factor of the cervix between the infertile women with and without cervical insufficiency was the same as in the control group (25.00%, 14.47 %, and 20.00% respectively). Thus, in the observed infertile women with cervical insufficiency we suggest another reason for it.

Our data about the incidences of the extragenital pathology in the observed persons are consistent with the results of the other scientists that demonstrate no statistical difference of its rate between women with or without cervical insufficiency [5]. We believe that the slightly increased rate of thyroid pathology in person with infertility in our research is connected with the specific of our region. Commonly, the Precarpathia is iodine deficiency district.

Our results about the rate of operations on ovaries are similar to the results of the study Линченко НА и др. in which the sci-

entists inform that pregnant women with cervical insufficiency had more often operation of ovaries (16.36%) vs without cervical insufficiency 4.0% [5]. Our results demonstrate the significant difference in this index between persons with infertility and controls.

It was established that that pregnancy loss is occurred more often in the women with endocrine infertility than with tubal infertility (in 4.6 times) and male infertility (in 5.8 times) [1]. The endocrine factor of the development of cervical insufficiency was determined in some researches. In the study of Feigenbaum SL, et al. the ratio of newly diagnosed cervical insufficiency in PCOS women vs non-PCOS was $p < 0.01$. The authors associate this with gonadotropin use significant (including in vitro fertilization) [11]. In other research it was determined that among 178 singleton pregnancies with cervical insufficiency 44.9% of persons had PCOS. Such persons had worth pregnancy outcomes compared with non-PCOS women with cervical insufficiency (miscarriages – 15.3% vs 31.3%, preterm birth – 48.0% vs 43.8%, term birth 36.7 vs 25%), 56.3% of PCOS women had insulin resistance, 67.5% hyperandrogenism [29].

We did not find the researches related to the comparison of the women with infertility associated with anovulation with cervical insufficiency and without it. According to our data PCOS and endometriosis were the most spread pathologies in women with infertility with and without cervical insufficiency without significant statistical difference. But cases of hyperandrogenism (OR=3.04, 95% CI=1.15-8.05, $p=0.03$), diminished ovarian reserve (OR=6.00, 95% CI=1.97-18.24, $p=0.002$), controlled ovarian stimulation for ART or for non-ART cycles with gonadotropin and clomiphene citrate use (OR=3.69, 95% CI=1.93-7.04, $p < 0.001$), conceived with ART (OR=1.95, 95% CI=1.05-3.63, $p=0.03$) were significantly more in the infertile group with cervical insufficiency than without it.

Conclusion. In women with infertility associated with anovulation the development of cervical insufficiency is related to hormonal reasons (hyperandrogenism, diminished ovarian reserve) and the use of controlled ovarian stimulation and ART.

REFERENCES

1. Вигівська ЛМ, Никонюк ТР. Етіопатогенетичні аспекти перебігу I триместра вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. 2017; 4(120): 98-101.
2. Гончарук НП, Ковида НР. Оптимізація підходів до розродження жінок, які завагітніли після застосування лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінчини. 2017; 4(120): 123-126.
3. Егорова АТ, Руппель НИ, Маисеєнко ДА, Базина МИ. Течение беременности и родов после ВРТ. Проблемы репродукции. 2015; 4: 60-64.
4. Жукова ЭВ, Трифонова НС, Александров ЛС, Ищенко АИ, Борисова НИ, Никонов АП, Гринева АМ. Сравнительная оценка частоты и структуры преждевременных родов у женщин после экстракорпорального оплодотворения с донорскими и собственными ооцитами. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16(3): 24-30.
5. Линченко НА, Андреева МВ, Шевцова ЕП. Преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность. Прогнозирование и профилактика. Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 2(61): 66-69.
6. Наказ № 624 МОЗ України від 03. 11. 2008 «Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності»».
7. Трифонова НС, Жукова ЭВ, Гринева АМ, Александров ЛС, Ищенко АИ, Никонов АП, Соболева ВВ. Клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин после экстракорпорального оплодотворения с применением донорских ооцитов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;1:46-52.
8. Barinov SV, Artymuk NV, Novikova ON, Shamina IV, Tirskaaya YI, Belinina AA, Lazareva OV, Kadcyna TV, Borisova AV, Stepanov SS, Di Renzo GC. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019:1-9.
9. Boelig RC, Berghella V. Current options for mechanical prevention of preterm birth. Semin Perinatol. 2017;41(8):452-460.
10. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. J Leukoc Biol. 2016;99(1):67-78.
11. Feigenbaum SL, Crites Y, Hararah MK, Yamamoto MP, Yang J, Lo JC. Prevalence of cervical insufficiency in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 2012;27(9):2837-42.
12. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(2):68-73.
13. Gu X, Wang D, Tao L, Jin H, Zhao Y, Wang Y. Serum relaxin in cervical incompetence patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015;95(35):2817-20.
14. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;1(2):74-9.
15. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, Levy A. The economic burden of prematurity in Canada. BMC Pediatr. 2014;14:93.
16. Lee H, Okunev I, Tranby E, Monopoli M. Different levels of associations between medical co-morbidities and preterm birth outcomes among racial/ethnic women enrolled in Medicaid 2014-2015: retrospective analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):33.
17. Li X, Zhang W, Lin J, Liu H, Yang Z, Teng Y, Duan S, Li Y, Xie Y, Lin X, Xie L, Peng Q, Huang J, Chen J, Duan W, Luo J, Zhang J. Preterm birth, low birthweight, and small for gestational age among women with preeclampsia: Does maternal age matter? Pregnancy Hypertens. 2018;13:260-266.
18. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(3):270-281.
19. Mastrolia SA, Baumfeld Y, Hershkovitz R, Yohay D, Trojano G, Weintraub AY. Independent association between uterine malformations and cervical insufficiency: a retrospective population-based cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(4):919-926.
20. Stern JE, Liu CL, Cabral HJ, Richards EG, Coddington CC, Missmer SA, Diop H. Factors associated with increased odds of cesarean delivery in ART pregnancies. Fertil Steril. 2018;110(3):429-436.
21. Stinson LF, Payne MS. Infection-mediated preterm birth: Bacterial origins and avenues for intervention. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2019; 59(6):781-790.
22. Strauss JF 3rd, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, Pearson LN, York TP, Schenkein HA. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(3):294-314.e2.
23. Sundtoft I, Langhoff-Roos J, Sandager P, Sommer S, Uld-

bjerg N. Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(8):984-990.

24. Tanner LD, Tucker LY, Postlethwaite D, Greenberg M. Maternal race/ethnicity as a risk factor for cervical insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;221:156-159.

25. Thakur M, Mahajan K. StatPearls. Cervical Incompetence. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525954/>

26. Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, Goffinet F. Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(8):723-31.

27. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:3-12.

28. Wang SW, Ma LL, Huang S, Liang L, Zhang JR. Role of Cervical Cerclage and Vaginal Progesterone in the Treatment of Cervical Incompetence with/without Preterm Birth History. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(22):2670-2675.

29. Wang Y, Gu X, Tao L, Zhao Y. 33. Co-morbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impacts prognosis: A retrospective analysis of 178 patients. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):308.

30. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Mouzon de J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S on behalf of ICMART and WHO. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Human Reproduction.* 2009; 24(11): 2683–2687.

SUMMARY

EVALUATION OF THE RISK FACTORS OF CERVICAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH INFERTILITY ASSOCIATED WITH ANOVULATION

Pakharenko L., Perkhulyan O., Henyk N., Matviyukiv N.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Cervical insufficiency is a common problem in obstetrical care. There are not enough studies about its development in women with infertility. The aim of the article was to determine the risk factors of the development of cervical insufficiency in women with infertility associated with anovulation. The object of the study were 308 pregnant women (110 pregnant women with cervical insufficiency and without infertility, 92 pregnant women with infertility associated with anovulation and with cervical insufficiency, 76 pregnant women with infertility associated with anovulation and without cervical insufficiency, 30 pregnant women without cervical insufficiency and infertility (controls)). We analyzed the data of obstetrical anamnesis, gynecological diseases, extragenital pathology. In fertile women with cervical insufficiency the traumatic factor of the cervix (previous labors, gynecological procedures connected with cervical dilatation) was the main in the development of this pathology. While in the women with infertility associated with anovulation the forming of cervical insufficiency was associated with hormonal reasons (hyperandrogenism (OR=3.04, 95 % CI=1.15-8.05, p=0.03), diminished ovarian reserve (OR=6.00, 95 % CI=1.97-18.24,

p=0.002), controlled ovarian stimulation with gonadotropin and clomiphene citrate use (OR=3.69, 95% CI=1.93-7.04, p<0.001), use of additional reproductive technology (OR=1.95, 95 % CI=1.05-3.63, p=0.03).

Keywords: cervical insufficiency, infertility, risk factors.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, СВЯЗАННЫМ С ОТСУТСТВИЕМ ОВУЛЯЦИИ

Пахаренко Л.В., Перхулин О.М., Геных Н.И., Матвийкив Н.И.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цервикальная недостаточность является распространенной проблемой в акушерской практике. Имеется недостаточно исследований касательно развития этой патологии у женщин с бесплодием.

Целью исследования явилось определение факторов риска развития цервикальной недостаточности у женщин с бесплодием, связанным с отсутствием овуляции.

Исследованы 308 беременных женщин: беременные с цервикальной недостаточностью и без бесплодия (n=110), беременные с бесплодием, связанным с отсутствием овуляции, у которых диагностирована цервикальная недостаточность (n=92), беременные с бесплодием, связанным с отсутствием овуляции и без цервикальной недостаточности (n=76), беременные без цервикальной недостаточности и бесплодия (контрольная группа, n=30). Проанализированы данные акушерского анамнеза, гинекологических заболеваний, экстрагенитальной патологии. У фертильных женщин с недостаточностью шейки матки травматический фактор (предыдущие роды, гинекологические процедуры, связанные с расширением шейки матки) был основным в развитии этой патологии, а у женщин с бесплодием, связанным с отсутствием овуляции, формирование цервикальной недостаточности связано с гормональными причинами (гиперандрогенией - ОШ=3,04, 95% ДИ=1,15-8,05, p=0,03, снижением резерва яичников - ОШ=6,00, 95% ДИ=1,97-18,24, p=0,002, контролируемой стимуляцией яичников с использованием гонадотропина и кломифена цитрата - ОШ=3,69, 95% ДИ=1,93-7,04, p<0,001, применением вспомогательных репродуктивных технологий - ОШ=1,95, 95% ДИ=1,05-3,63, p=0,03).

რეზიუმე

ცერვიკალური უკმარისობის რისკის ფაქტორთა შეფასება ოვულაციის არარსებობასთან დაკავშირებულ უნაყოფო ქალებში

ლ.პახარენკო, ო.პერხულინი, ო.გენიკი, ნ.მატვიკივი

ივანოვო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ცერვიკალური უკმარისობა წარმოადგენს გავრცელებულ პრობლემას სამედიცინო პრაქტიკაში. არსებობს კვლევების არასაკმარისი რაოდენობა ამ პათოლოგიის განვითარებასთან დაკავშირებით უნაყოფო ქალებში.

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა ცერვიკალური უკმარისობის რისკის ფაქტორთა განსაზღვრა ოფულაციის არარსებობასთან დაკავშირებულ უნაყოფო ქალებში. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 308 ფეხმძიმე ქალი; ფეხმძიმე ქალები ცერვიკალური უკმარისობით და უნაყოფობის გარეშე (n=110), ფეხმძიმე ქალები უნაყოფობით, დაკავშირებული ოფულაციის არარსებობასთან ცერვიკალური უკმარისობის დიაგნოზით (n=92), ფეხმძიმე ქალები უნაყოფობით, დაკავშირებული ოფულაციის არარსებობასთან და ცერვიკალური უკმარისობის გარეშე (n=76), ფეხმძიმე ქალები ცერვიკალური უკმარისობის და უნაყოფობის გარეშე (საკონტროლო ჯგუფი, n=30). გაანალიზებულია სამეანო ანამნეზის, გინეკოლოგიური დაავადებების, ექსტრაგენიტალური პათოლოგიის მონაცემები. ფერტილურ ქალებში საშ-

ვილოსნოს ყელის უკმარისობით ტრამული ფაქტორი (წინა მშობიარობა, საშვილოსნოს ყელის გაფართობასთან დაკავშირებული გინეკოლოგიური პროცედურები) იყო ძირითადი ამ პათოლოგიის განვითარებაში, ხოლო უნაყოფო ქალებში, რაც დაკავშირებული იყო ოფულაციის არარსებობასთან, ცერვიკალური უკმარისობის ფორმირება გამოწვეული იყო ჰორმონალური მიზეზებით (ჰიპერანდროგენია - შთ=3,04, 95% ნი=1,15-8,05, p=0,03, საკვერცხეების რეზერვის შემცირება - შთ=6,00, 95% ნი=1,97-18,24, p=0,002 და საკვერცხეების კონტროლირებადი სტიმულაცია გონადოტროპინის, კლომიფენ ციტრატის - შთ=3,69, 95% ნი=1,93-7,04, p<0,001 და დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენებით - შთ=1,95, 95% ნი=1,05-3,63, p=0,03).

ПРИЧИНЫ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА

Джихашвили Н.А.

Клиника «Эвекс», Тбилиси, Грузия

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сотни миллионов людей страдают от хронических респираторных заболеваний. На сегодняшний день 300 миллионов страдают астмой, 80 миллионов - хроническим обструктивным заболеванием легких умеренной и тяжелой формы, хроническими заболеваниями горла легкой формы, аллергическим ринитом и часто недиагностируемыми хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей [1].

В амбулаторной практике врачей отоларингологов хронический фарингит занимает одно из первых мест (70%) по обращению [10]. Ежегодно все больше пациентов обращаются к ларингологу с жалобами на постоянные боли в горле, першение, дискомфорт. Пациенты прибегают к самолечению, часто безрезультатно - через короткий промежуток времени болезнь возвращается. По мнению некоторых авторов [2,3,6], примерно 8-10% взрослого населения страдает хроническим атрофическим фарингитом.

При хроническом фарингите рецидивирующего течения поражаются различные отделы глотки: носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка, часто воспалительный процесс носит нисходящий характер. Морфологические изменения слизистой оболочки при этом заболевании имеют преимущественную локализацию в одном из анатомических отделов глотки, что позволяет выделять отдельные нозологии, например, хронический назофарингит [17]. Известно, что хронический фарингит подразделяется на три вида: катаральный, гипертрофический и атрофический. [5]. В этой статье хотелось бы обратить внимание на более часто встречаемые причины возникновения хронического атрофического фарингита.

Атрофическая форма фарингита считается одной из тяжелых форм хронического процесса в горле, когда воспалительно-дистрофический процесс локализован в слизистой оболочке задней стенки глотки. Атрофический хронический

фарингит, как правило, развивается на фоне атрофического ринита и характеризуется значительным истончением слизистой оболочки глотки, десквамацией эпителия, заменой нормального цилиндрического эпителия на плоский многослойный, происходит уменьшение количества слизистых желез, закупорка их выводных протоков и снижение секреции. Слизистая сухая, желтоватого или бледно-розового цвета, блестящая, как бы лакированная. Слизь, прежде свободно стекающая, образует корки, которые больной пытается выкашлять. При атрофическом фарингите кашель не прекращается почти круглые сутки, мешая больному спать [8].

Болезнь развивается медленно и довольно долго не заявляет о себе, но через какое-то время наступает обострение. При воспалении тубофарингиальных валиков ведущим симптомом является боль при глотании, часто иррадирующая в уши. Болевой синдром при обострении хронического фарингита объясняется многообразием иннервации глотки [3]. Глотка получает чувствительную, двигательную и вегетативную иннервацию из глоточного сплетения, располагающегося на наружной поверхности среднего сфинктера глотки под шейно-глоточной фасцией. Сплетение формируется за счет ветвей языкоглоточного и блуждающего нервов, а также симпатических волокон верхнего шейного ганглия. Чувствительная иннервация глотки, в основном, осуществляется языкоглоточным нервом, однако в области глоточных устьев слуховых труб имеются нервные связи со второй ветвью тройничного нерва. В иннервации гортаноглотки принимает участие верхний гортанный нерв («ветвь вагуса»). Богатство нервных связей объясняет возможность иррадиации боли при заболеваниях глотки в ухо и нижнюю челюсть [9]. Наблюдается болезненность и увеличение шейных лимфатических узлов. Обострение хронического фарингита, как правило, происходит под воздействием одного из следующих факторов: *Курение и воздействие вред-*

ных веществ. Курение как активное, так и пассивное раздражает горло. Помимо развития фарингита, употребление табака чревато повышенным риском возникновения рака горла, гортани и ротовой полости. Постоянное вдыхание холодного или загрязненного воздуха. Высокая загрязненность окружающего воздуха - выхлопы автомобилей, дым от сжигаемого топлива, испарения от обычных бытовых химикатов раздражает горло.

Злоупотребление алкоголем и частое использование сосудосуживающих капель для носа, которые стекают по задней стенке горла и раздражают ее, являясь причиной развития обострения хронического фарингита.

Нарушение носового дыхания. Очаги хронической инфекции в носоглотке, полости носа и околоносовых пазухах, а также острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей - ринит, или гайморит, способствуют попаданию слизи из носа в горло, раздражают его и инфицируют слизистую оболочку гортани [11].

Аллергия. Сезонная аллергия или продолжительное воздействие аллергенов - пыль, плесень клетки кожи и слюны животных, способны вызвать обострение фарингита. Человек чихает, у него насморк, выделившаяся из носа слизь попадает в носоглотку, затем в горло и раздражает его поверхность.

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Необходимо учитывать, что глотка и ЖКТ являются единой системой: носоглотка – начальный отдел ЖКТ. Кислая среда при гастро-эзофагальная рефлюксная болезни (ГЭРБ) может попадать из желудка в глотку (в норме в полости рта pH щелочная), в том числе во время сна [16]. Развитие рецидива хронического фарингита (ХФ) вызывают и другие заболевания ЖКТ: гастрит, синдром избыточного бактериального роста (СИБР), синдром раздраженного кишечника (СРК). Избавиться от фарингита не удастся, если не устранить патологию ЖКТ.

Ослабленный иммунитет. При ХФ рецидивирующего течения, в случае неэффективности комплексного лечения, назначаемом оториноларингологом, пациенты обращаются к иммунологам. Ряд авторов отмечает угнетение местного иммунитета слизистой оболочки глотки – снижение продукции секреторного иммуноглобулина А в слюне, что чаще выявляется при гиперпластическом процессе в слизистой глотки [7]. При катаральной форме ХФ имеет место снижение фагоцитоза [6]. При слабом иммунитете человек более восприимчив к инфекциям. Произойти это может по ряду причин, в том числе при диабете, лечении стероидами, химиотерапии, вирусе иммунодефицита или просто сильном стрессе, переутомлении и плохом питании.

Эндокринные патологии такие как сахарный диабет, период менопаузы, гипертиреозит, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), женской половой сферы, шейный остеохондроз, апноэ, нехватка витамина А способствуют хроническому течению воспалительного процесса в носоглотке [4].

Хирургические вмешательства. Не следует забывать о понижении местного иммунитета, который возникает с проведением тонзилэктомии. Известно, что небные миндалины являются одним из самых крупных органов лимфоэпителиального кольца носоглотки, которые отвечают за местный иммунитет и хроническая форма фарингита является частым послеоперационным осложнением, возникающим спустя определенное время после перенесенной тонзилэктомии.

Некоторые авторы [13,14,16] считают, что имеется связь между хроническим атрофическим фарингитом и наследственной предрасположенностью к нему.

Целью исследования явилось определение связи между возникновением хронического атрофического фарингита у пациентов и тонзилэктомией в детском или юношеском возрасте.

Материал и методы. Наблюдались 145 пациентов (мужчин - 54, женщин – 91, средний возраст 46,1 г.) с диагнозом атрофическая форма хронического фарингита. Пациенты разделены на 2 группы: I группу составили пациенты, обратившиеся к врачу-ларингологу в период обострения заболевания (n=32) - 11 мужчин, 21 женщин. II группу составили пациенты с симптомами хронического атрофического фарингита в течение долгого периода времени (n=113)- 43 мужчин, 70 женщин. Оценка результатов лечения проводилась с учетом анамнеза (субъективных данных) и фарингоскопической картины (объективных данных).

Результаты и обсуждение. При исследовании пациентов I и II групп выявлены субъективные жалобы - выраженный дискомфорт в горле, сильный сухой кашель, вызванный раздражением нервных окончаний; трудности при глотании пищи, повышенное чувство жажды; ощущение инородного тела в горле и боли различного характера. Такие субъективные жалобы, как першение, сухость, постоянное желание прокашляться, быстрая утомляемость голоса при нагрузке чаще отмечалась у лиц, т.н. «голосовых профессий»: педагогов, актеров, певцов, журналистов. Пациенты I группы, обратившиеся к врачу в период обострения хронического фарингита, жаловались на наличие данных симптомов до начала обострения, ведущей жалобой была острая боль горла при глотании, наблюдались характерные симптомы острого фарингита: ярко выраженная сухость, дискомфорт и боль в горле, которая усиливалась при глотании, характерный симптом «пустого глотка», увеличение регионарных лимфатических узлов. Общее состояние организма было удовлетворительным, повышение температуры тела и изменения клинической картины крови не наблюдалось.

Субъективными жалобами пациентов II группы являлись першение в горле, постоянное желание прокашляться, сухость в глотке и ротовой полости, ощущение наличия инородного тела, комка в горле, препятствующее нормальному глотанию, болевые ощущения, усиливающиеся с утра или при вдыхании сухого воздуха и глотании. При этом субъективные жалобы у пациентов второй группы преобладали над объективными данными.

Пациентам назначалось соответствующее лечение: I группе – симптоматическое лечение, включающую щадящую диету, ингаляции, использование местной и системной антибиотикотерапии, местные анестезирующие средства, нестероидные препараты; II группе - симптоматическое лечение, включающее щадящую диету - пищевую и голосовую, ингаляции, смазывание слизистой глотки раствором Люголя, использование масляных аэрозолей, витаминотерапия. В обеих группах пациентов дополнительно назначались гомеопатические препараты, в силу их иммуномодулирующих свойств.

При оценке объективных данных (фарингоскопическая картина) пациенты первой и второй групп подразделены на две подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты с наличием небных миндалин, а во вторую - пациенты, у которых была проведена тонзилэктомия в детском или юношеском возрасте.

Фарингоскопическая картина у пациентов первой подгруппы характеризовалась гиперемией задней стенки глотки и боковых отделов глотки за счет увеличения лимфоидной ткани позади задних небных дужек. При этом гиперемия и отёчность слизистой глотки на задние и боковые отделы наблюдалась на фоне общей атрофической картины. При воспалении тубофарингеальных валиков боль irradiировала в уши. Среди пациентов первой группы у 18 (56%) была проведена тонзилэктомия. Количество пациентов с наличием небных миндалин составило 14 (44%), рис.

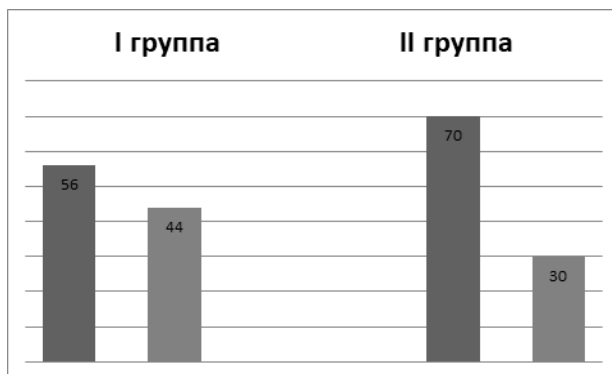


Рис. Процентное распределение пациентов по группам

Фарингоскопия выявила, что у пациентов II группы слизистая оболочка глотки бледная, истонченная за счет замены лимфоидной ткани и подслизистого слоя частично соединительнотканью волокнами. Количество сосудов уменьшено, что является одной из причин изменения цвета слизистой оболочки глотки от ярко-розового до бледно-розового или белого цвета. Небные миндалины, как правило, были атрофированы. Рефлексы глотания понижены, что свидетельствует об атрофическом процессе, происходящем в нервных окончаниях как чувствительных, так и трофических (вегетативных) нервов. Такие глубокие изменения слизистой оболочки глотки, к сожалению, необратимы.

Пациенты II группы также были подразделены на две подгруппы: первую подгруппу составили пациенты с наличием небных миндалин - 34 (30%) пациента, вторую подгруппу - 79 (70%) пациентов, у которых была проведена тонзилэктомия в детском или юношеском возрасте (рис.).

Анализ полученных в результате исследования данных показал, что 97 больным с симптомами хронического атрофического фарингита в возрасте от 5 до 16 лет проводилась двусторонняя тонзилэктомия и только у 48 пациентов атрофические процессы в горле не были связаны с данной операцией.

Выводы: развитие атрофических процессов в горле часто связано с проведением тонзилэктомии в детском и юношеском возрасте, и первые симптомы развития данного заболевания возникают спустя длительный промежуток времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. https://www.who.int/respiratory/about_topic
2. Адеишвили П.С., Шамшева О.В., Осипов Г.А. Дисбиотические нарушения микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки и их роль в этиопатогенезе инфекционного мононуклеоза. Вестник РГМУ. 2013; 3: 44-47.
3. Болдырева О.В. Информативность комплексного метода

диагностики для оценки состояния слизистой оболочки задней стенки глотки при хроническом атрофическом фарингите / О.В. Болдырева, С.Г. Вахрушев, Л.А. Торопова // Материалы IV Петербургского форума оториноларингологов России. - СПб., 2015. - С. 224-225.

4. Васяева А.А. Иммуноterapia при хронических фарингитах: показана. РМЖ. 2010; 30: 112-118.
5. Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение, новые подходы к оценке этиопатогенеза. Архив внутренней медицины №1 2019 б стр. 34
6. Мирзоева, Е. З. Информационный профиль заболеваний глотки: хронического тонзиллита и хронического фарингита / Е. З. Мирзоева, Е. Г. Портенко, Г. П. Шматов // Рос. оториноларингология. - 2015. - № 3. - С. 8494.
7. Михайлов, Ю. Х. Хронический фарингит: причины и диагностика / Ю. Х. Михайлов, И. В. Михайлова // Рос. оториноларингология. - 2014. - Т. 71, № 4. - С. 78-80.
8. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М. ГЭОТАР-Медиа. 2007; 288 с.
9. Плужников М.С., Панова Н.В., Левин М.Я. и др. Фарингит (клиники-морфологические аспекты и криохирургия). СПб, Диалог. 2006; стр. 120
10. Рябова М.А. Боль в горле — всегда ли заболевание верхних дыхательных путей? Справочник поликлинического врача. 2010; 1: 32-37.
11. Струкова Е.Г., Ефремов А.А., Гонтова А.А. и др. Воздействие эфирных масел сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы. Химия растительного сырья. 2009; 4: 57 — 62.
12. Шайхова Х.Э., Одилова А. Совершенствование методов лечения больных с различными формами хронического фарингита. Молодой ученый. 2017; 3: 270-272.
13. Barnett M.L., Linder J.A. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States. 2014; 174(1): 138-140.
14. Kalra M.G., Higgins K.E., Perez E.D. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. Am Fam Physician. 2016; 94(1): 24-31.
15. Kharseeva G.G., ed. Diphtheriae: Microbiological and Immunological Aspects. Moscow, Prakticheskaya meditsina; 2014.
16. Nakhoul G.N., Hickner J. Management of adults with acute streptococcal pharyngitis: minimal value for backup strep testing and overuse of antibiotics. J Gen Intern Med. 2013; 28(6): 830-834.
17. Snimshikova I.A., Agafonov B.V., Gostry A.V. Clinical and diagnostic value of the method of mass spectrometry in the recurrent course of chronic pharyngitis. Attending physician. 2018; 7: 58-62

SUMMARY

CAUSES AND PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF CHRONIC ATROPHIC PHARYNGITIS

Jikhashvili N.

Clinic "Evex", Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to identify the causes of the development of chronic atrophic pharyngitis in patients undergoing tonsillectomy in childhood or adolescence.

The study included 145 patients (mean age 46.1 years), which were divided into two groups: the first group consisted of pa-

tients who visited a laryngologist during the acute illness — it included 32 patients (11 men, 21 women); The second group consisted of patients who had symptoms of chronic atrophic pharyngitis in recent years, and it included 113 patients (43 men, 70 women).

The evaluation of the treatment results was carried out taking into account the anamnesis (subjective data) and the pharyngoscopic picture (objective data). Analysis of the study showed that 97 patients with symptoms of chronic atrophic pharyngitis in children and adolescents (5 to 16 years) underwent bilateral tonsillectomy and only in 48 patients atrophic processes in the throat were not associated with this operation.

Keywords: chronic atrophic pharyngitis, bilateral tonsillectomy.

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИНЫ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА

Джихашвили Н.А.

Клиника «Эвекс», Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение связи между возникновением хронического атрофического фарингита у пациентов и тонзилэктомией в детском или юношеском возрасте.

Исследованы 145 пациентов (средний возраст 46,1 лет), которые разделены на две группы: I группу составили пациенты, обратившиеся к врачу-ларингологу в период обострения заболевания (n=32) - 11 мужчин, 21 женщина; II группу составили пациенты, у которых симптомы хронического атрофического фарингита были выражены на протяжении длительного периода (n=113) - 43 мужчин, 70 женщин. Оценка результатов исследования проводилась с учетом анамнеза (субъективные данные) и фарингоскопической картины (объективные данные).

Анализ исследования показал, что 97 больным с симпто-

мами хронического атрофического фарингита в возрасте от 5 до 16 лет проводилась двусторонняя тонзилэктомия и только у 48 пациентов атрофические процессы в горле не были связаны с операцией.

Автором делается вывод, что развитие хронического атрофического фарингита в большинстве случаев вызвано тонзилэктомией, проведенной в раннем возрасте.

რეზიუმე

ქრონიკული ატროფიული ფარინგიტის განვითარების მიზეზები და თავისებურებები

ნ. ჯიხაშვილი

კლინიკა «ევექსი», თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული ატროფიული ფარინგიტის განვითარების მიზეზების იდენტიფიცირება პაციენტებში, რომლებსაც ბავშვობაში და ემაწვილობაში ჩაუტარდათ ტონზილექტომია.

გამოკვლეული იყო 145 პაციენტი, საშუალო ასაკი 46,1 წ., რომელიც გაიყო ორ ჯგუფად: პირველ ჯგუფს წარმოადგენდა 32 პაციენტი (11 მამაკაცი; 21 ქალი), რომლებმაც მიმართეს ლარინგოლოგს დაავადების გამწვავების პერიოდში. მეორე ჯგუფს - 113 პაციენტი (43 მამაკაცი; 70 ქალი), რომლებსაც ბოლო წლების განვლობაში გამოხატული ჰქონდათ ქრონიკული ატროფიული ფარინგიტის სიმპტომები.

კვლევის შედეგების შეფასება განხორციელდა ანამნეზის (სუბიექტური მონაცემები) და ფარინგოსკოპიის მონაცემების გათვალისწინებით (ობიექტური მონაცემები).

კვლევის ანალიზმა აჩვენა, რომ 97 პაციენტს ქრონიკული ატროფიული ფარინგიტის სიმპტომებით ბავშვობაში და ემაწვილობაში (5-დან 16 წლამდე) ჩატარებული ჰქონდა ორმხრივი ტონზილექტომია, ხოლო 48 პაციენტში ქრონიკული ატროფიული პროცესები ხახის ღორწოვან გარსში აღნიშნულ ოპერაციასთან არ იყო დაკავშირებული.

TREATMENT OF PEDIATRIC FEMORAL SHAFT FRACTURES – TITANIUM ELASTIC INTRAMEDULLARY NAILS VS PLATE

Bajelidze G., Kanashvili B., Cholokava N., Bajelidze M., Zimlitski M.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

There are several methods of treatment of pediatric femoral shaft fractures, which can be divided into conservative and operative methods. Conservative treatment – immobilization by cast is mainly used in small aged children (from 0 to 5 years) and the main line of treatment in older children (from 6 to 15 years) is operative.

Operative methods in older children can be further divided into two main types: osteosynthesis by titanium elastic intramedullary nails (TEN) and with plate [3,5,6,7,9,12,18-20].

There are several articles in literature that compare this two methods of treatment and the results are mainly the same

[1,2,8,11,13,21,23]. Most of them show good results in using both methods and there are not clear data that shows which one is the more preferable one.

The goal of our study is to share our experience regarding the pediatric femoral shaft treatment with TEN and plate, to compare these two methods and try to demonstrate which one is the best.

Material and methods. This is a retrospective cohort study. We reviewed Institutional Review Board approval before beginning the study. From 2013 to 2017 from the medical and X-ray records of three hospitals: „M Iashvili Children’s Central

Hospital“, „I Cicishvili Children New Clinic“ and from „Ivane Bokeria Tbilisi Referral Hospital“, we collected all data of patients with diagnosis of femoral shaft fractures and of those who were hospitalised for this reason. Inclusion criterias were patients from 6 to 15 years of age, with femoral shaft fracture who underwent operative treatment - osteosynthesis by titanium elastic nail (TEN) and osteosynthesis by plate. Exclusion criterias were politrauma patients, patients with open and pathological fractures, patients with metabolic bone disease and with neuromuscular disease. Most of patient underwent second surgery to remove the implants. We collected data regarding patients age, sex, weight, mechanism of injury, types of fractures, operative procedure duration, radiographic and functional outcomes of treatment, early and late complications of treatment. For assessing the clinical and radiological outcome of treatment we used the scoring criteria for TEN by John. M. Flynn et al. [4].

Results are presented as Mean±SD. Difference between groups has been evaluated statistically by two-tailed Student's *t* test. In case of $p < 0.05$, the difference was considered as significant. The distribution of qualitative parameters has been evaluated by χ^2 -statistics. We used SPSS software.

Results and discussion. There were total of 270 patients in all three institutions during 2013-2017 with fracture of femoral shaft. From these patients our inclusion criteria were met by 137 patients. There were 42 girls and 95 boys (ratio 1: 2,3) with mean age of 9 years (range 6 - 15). Patients' mean weight was 32kg (range 21 to 87 kg). According to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10 Version:2016) trauma mechanisms were 58 cases of fall on the same level from slipping, strapping and stumbling (W01), 31 cases of different types of traffic accidents (V43.6, V79.8, V46.3, V69.8, V47.6, V49.1, V43.6, V28.0), 15 cases of fall from, out of or through building or structure (W13), 14 - sports related injury and 19 -others. According to Muller AO classification of fractures there were fractures of type A1-44 cases, type A2- 28 cases, A3-38 cases; B1 - 6 cases; B2 - 2 cases; B3 - 2 cases; C1 - 3 cases and C3 - 2 cases.

We divided patients into two groups by methods of operations: 76 patients had operation-osteosynthesis with Titanium Elastic Intramedullary nails („TEN's group“) and 61 patients had operation - osteosynthesis by plate („Plate group“). Osteosynthesis by plate was done as an open procedure in 54 cases and submuscular plating technique was used in 7 cases. Different size of LCP plates were used for all procedures

Duration of operation was an average of 69.84 minutes (range 30 - 130 minutes). There was statistically significant difference between groups by operation time ($P < 0.0001$): Duration of surgery for „TEN's group“ was avaragely 52.5 minutes (from 30 to 100 minutes) and for „plate group“ - avaragely 81.76 minutes (from 60 to 130 minutes). Below is grafical demonstration of this significance (Fig. 1).

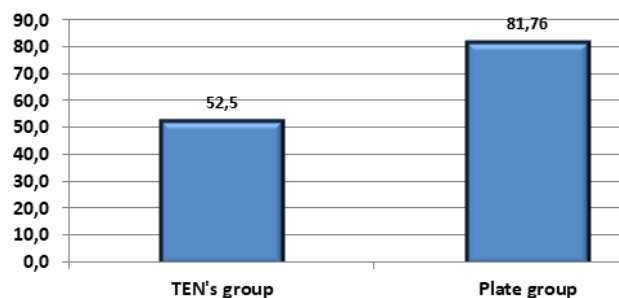


Fig. 1. Duration of surgery

Average time for all patients to stay in hospital was 4,69 days (from 2 to 12 days). There was statistically significant difference between groups ($P < 0.0001$): for the „TEN's group“ average hospital stay was 3,45 days (from 2 to 6 days) and for „plate group“ - 5,93 days (from 4 to 12 days) (Fig. 2).

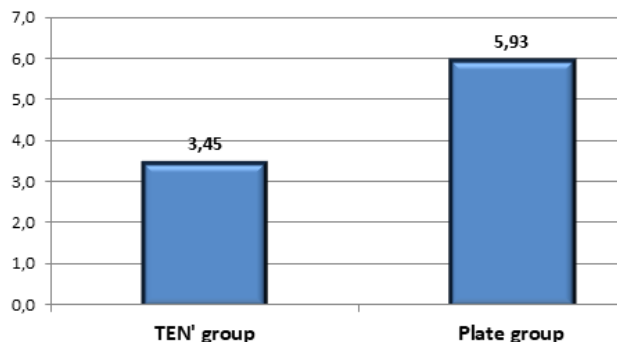


Fig. 2. Hospital stay

On first follow up patients from both groups were seen between 4 to 8 weeks. Patients who were permitted began partial weight bearing (with crutches or with assistance) avaragely for 5, 53 week (range from 4 to 8 weeks). There was not significant difference between groups for the partial weight bearing: 5.42 weeks for the „TEN's group“ and 5,64 weeks for the „plate group“ (Fig. 3).

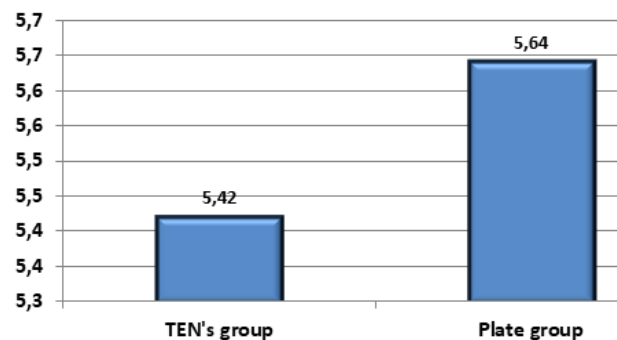


Fig. 3. Starting of partial weight bearing

Average time for final follow up and admission in hospital for removing the implants was 10,68 month (range 3 - 17 month) for both groups: 10,25 months for the „TEN's group“ and 11,1 months for the „plate group“.

According to the scoring criteria of TEN by Flynn, results of complications for both groups are recorded in Table.

Graphically rate of satisfactory and poor results in both groups are shown in Fig. 4.

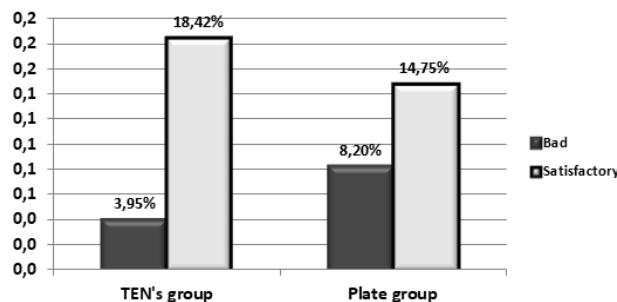


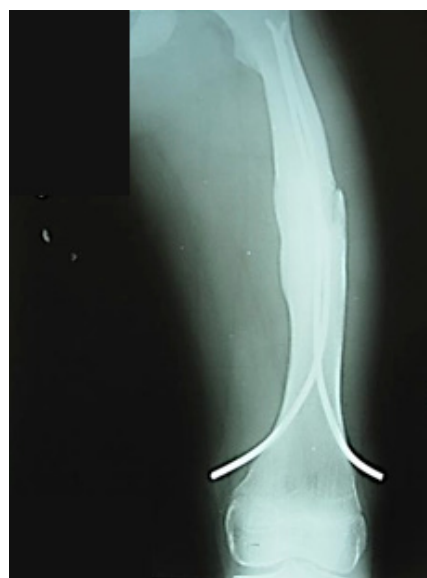
Fig. 4. Rate satisfactory and poor results

Table. Results of complications for both groups

Parameters	Excellent results	Satisfactory results	Poor results
Leg length inequality	<1.0 cm	<2.0 cm	>2.0 cm
Malalignment	5 degrees	10 degrees	>10 degrees
Pain	non	non	present
Complication	non	minor and resolved	major complication and/or lasting morbidity
Patients results in TEN's group (n=76)	59	14	3
Patients results in plate group (n=61)	47	9	5



Pic. 1. 14 year old boy's x-ray after 7 weeks of operation



Pic. 2. X-ray after 1 year of follow up of same patient



Pic. 3. 14 year old boy's x-ray after 9 weeks of operation - refracture



Pic. 4. X-ray of same patient after the second surgery

According to our study, in „TEN,s group“ with satisfactory results from 14 patients 8 patients had some degree of irritation of soft tissues caused by ends of nails, 3 patients had varus deformation of about 10 degrees and 1 patient resulted in shortening of femur from 1 to 2 cm.

In this group with poor results two patients had significant pain caused by ends of nail and one patient had varus type deformation of the femur (14 years old boy with weight 55 kg) around 20 degree.

All the patients with soft tissue irritation were in the group which did not have „end cups“ on the nails – 8 (13%) patients from 61. No one had same complaint in group of 15 patients with insertion of nails „end cups“.

In „plate group“ with satisfactory results 4 patients had some degree of pain, 4 patients had around 10 degrees of angled deformation and one patient - 12 mm of shortening. In this group with poor results 3 patients had infection, which requires in 2 cases additional surgery (Soft tissues detriment and drainage)

and in one case - only antibiotic therapy. 2 patients had refracture, which requires second surgery - osteosynthesis by titanium elastic intramedullary nails.

X-rays of the complicated cases in both of groups are in Pics. 1 to 4.

There are several articles which are focusing on comparison fixation By TEN with plate Osteosynthesis.

Recently paper by Wang W. and colleagues [23] was published in which they compare 60 children operated by TEN with 60 children operated by plate. They showed that operation and hospitalization duration, also fracture healing time and time of beginning of standing activity was significantly shorter in "TEN group" than in "plate group", but incidence rate of complication was same. In our study we had the same results when compared operative and hospitalization duration, also complication rate but there wasn't difference between times needed to start walking.

In October 2016 Angad Jolly and colleagues [2] published paper where they analysed results of treatment of femoral shaft fractures in 60 patients from 5 to 12 years of age, from which 30 patients had TEN fixation and 30 patients - plate fixation. One patient in „TEN's group“ had skin irritation 6 patients in „Plate group“ had different types of wound complications. 2 patients developed angular deformities in „TEN's group“ and 3 patients in „plate group“. Leg length discrepancy was seen in 3 patients in „TEN's group“ and in 1 patient in „plate group“. Patients after operation by TEN started partial weight bearing later (average 5.2 weeks) than patients operated by plate (average 3.8 weeks). In our study we had same rate of poor results but there was not significant difference between groups for the time of partial weight bearing.

In March 2018 Allen JD and colleagues [1] analysed results of treatment of 65 femoral midshaft fractures in 63 patients in which 77% had osteosynthesis with TEN and 23% - with plate. They showed that plate fixation had more operative time and greater intraoperative blood loss than fixation by TEN. Treatment outcomes were equivalent and there weren't different with hospital stay, fluoroscopic time or pain. In our study we had same results for comparing operative times, but significant statistical difference with length of hospital stay. Finally they concluded that fixation by TEN has superior value compared to plate fixation in this age of children.

In their article Omur Chaglar and colleagues [11] compared data of 40 fractured pediatric femur, from which 22 was treated with TEN and 18 - with plate and they concluded that flexible intramedullary nail provides high union rate and had shorter duration of operation than plate.

In November 2016 Suthpen SA and colleagues [21] published paper comparing different types of fixation for pediatric diaphyseal fractures, including plate fixation and fixation by TEN. In this study 35 patients were treated with submuscular plating and 61 patients - with TEN. Flexible nailing was associated with an increased incidence of malunion, irritations of ends of nails and longer time of weight bearing. Submuscular plating was associated with faster weight bearing and with minimal complication rates. In our study we didn't have the same differences.

In August 2019 Luo Y and colleagues [8] published paper where they compared 29 patients treated with TEN and 22 patient with plate. All these patients had low grade comminuted femoral shaft fractures. They concluded that elastic intramedullary nail provides the same outcome as LCP plate fixation with decreased operative time, blood lost and lower hospitalization cost. But in study of Ernest L. Sink et al. [3] showed high rate

of complications - 80% In group of 15 patients with unstable fractures (comminuted and long oblique fractures), who had operation by "TEN". From these 15 patients 6 requires second surgery. They concluded that for the unstable fractures it is better to use other surgical techniques (including plate fixation) rather than TES's. This idea was supported in study of Porter SE and colleagues [10], when they compared mechanical stability of unstable femoral diaphyseal fracture fixed with TEN or titanium LCP plate using a synthetic bone model. They concluded that plate provides more stability than TEN In our study there were total 15 patients in both group with unstable femoral shaft fracture (type B and C) - 9 patients were treated with TEN and 6 patients - with plate fixation. Only one of them had complication in TEN's group - loss of reduction (pictures 1-2).

Saikat Sarkar et al. [16] analyzed results of 70 patients, who had Osteosynthesis by TEN, which showed that 20 % of patients had pain on the nail entry site. They concluded that most of the complications were surgical technique related and pain at the nail entry site could be avoided by insertion of "end cups". In our study no one from 15 patients with insertion of end cups had any irritation or pain. Pain rate in group of patients without "end cups" was 13% in our study.

Salonen A and et al. [17] reported 9 postoperative complications out of 32 patients, which include nail prominence and instability. They concluded that short cutting of nail ends and appropriate diameter of nails can avoid these problems. In our study we observed that all patients with nails irritation had preferable long cutting ends and this problem can be avoided with short cutting of nail ends. Same recommendation are given in study by Unni G. Narayanan et al. [22] in which they reported 41 cases of pain or irritation by nail out of 77 patients; They mentioned that most of the complications were minor and most are potentially avoidable. Recommendation is that nail ends should be trimmed short and advanced so as to lie near metaphyseal cortices.

In 2018 Reddy A and colleagues [14] analyzed 30 patients with femoral shaft fractures treated with TEN. 80% of patients whose weights were over 40 kg had satisfactory or poor results. They concluded that weight over the 40 kg is one of the risk factors for complications. In our study we had 7 patients with weight between 40 to 50 kg and 5 overweight patients - from 55kg to 61kg. 8 of them had excellent results, 3 of them - satisfactory results (two patients about 10 degrees of varus deformation and one with irritation of nail end). We had only one poor result - 20 degree varus angulation with above mentioned patient with weight 55 kg (pictures 1-2). Idea of fixation femoral shaft fracture by TEN is supported in study made by Rapp M. and colleagues [15], when they analyzed results of 31 overweight patients with mean body weight of 60.5 kg. They demonstrated that smaller revision rate occurred in overweight patients with fixation by TEN and inserted end cups or third nail.

Conclusion. There are two valid method of fixation of femoral shaft fractures in children from 6 to 15 years of age. Both methods have the same outcomes and mainly results are good. Treatment by TEN had shorter operation and hospitalization duration than fixation by plate. With appropriate surgical technique, there are minimal and not important complications of fixation by TEN and majority of them can be avoided with right surgical techniques (For example by using of end cups for the nails). Fixation by TEN can be used in some cases of heavy children. Taking everything said before into consideration, fixation by TEN is preferable and can be used as a first choice of treatment in this age group of children with femoral shaft fractures.

REFERENCES

1. Allen JD, Murr K, Albitar F et al. Titanium Elastic Nail has superior value to plate fixation of midshaft femur fractures in children 5 to 11 years. // *J Pediatr Orthop*. 2018 Mar; 38(3):e111-e117.
2. Angad Jolly, Neelanagowda V. Patil et al. Comparative study of the outcome of pediatric femur diaphyseal fractures treated with titanium elastic nails vs. compression plates // *International Journal of Research in Orthopaedics* 2017 Jan; 3(1):80-85.
3. Ernest L. Sink, Jane Gralla, Michael Repine. Complications of Pediatric femur Fractures Treated With Titanium Elastic Nails, A Comparison of Fracture types.
4. John M. Flynn, Timothy Hresko, Richard A. K. Reynolds, et al. Titanium Elastic nails for Pediatric Femur Fractures: A Multicenter Study of Early Results with Analysis of complications. // *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2001. 21: 4-8
5. Flynn JM, Schwend RM. Management of pediatric femoral shaft fractures. // *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12(5):347-359.
6. Kanlic E, Cruz M. Current concepts in pediatric femur fracture treatment. // *Orthopedics*. 2007 Dec;30(12):1015-9.
7. Keith Baldwin, Jason E. Hsu, Dennis R. Wenger et al. Treatment of femur fractures in school-aged children using elastic stable intramedullary nailing: a systematic review. // *J Pediatr Orthop B* 2011. 20: 3003-308.
8. Luo Y, Wang L, Zhao LH et al. Elastic Stable Titanium Flexible Intramedullary Nails Versus Plates in Treating Low Grade Comminuted Femur Shaft Fractures in Children. // *Orthop Surg*. 2019 Aug;11(4):664-670.
9. May C, Yen YM, Nasreddine AY, Hedequist D et al. Complications of plate fixation of femoral shaft fractures in children and adolescents. // *J Child Orthop*. 2013 Jun;7(3):235-43.
10. Porter SE, Booker GR, Parsell DE, Weber MD et al. Biomechanical analysis comparing titanium elastic nails with locked plating in two simulated pediatric femur fracture models. // *J Pediatr Orthop*. 2012 Sep;32(6):587-93.
11. Omur Chaglar, Mehmet C Aksov, Muharrem Yazici et al. Comparison of compression plate and flexible intramedullary nail fixation in pediatric femoral shaft fractures; // *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 15(3):210-4 · June 2006.
12. Rajac MK, Dhakur R, Choudhari A, Bhaduri I, Kumar S. Titanium elastic nailing in femoral diaphyseal fractures in children of 6-14 years age. *Acta Orth Belg*. 2016 Dec. 82(4): 883-888.
13. Ramseier LE, Janicki JA, Weir S. et al. Femoral fractures in Adolescents: a comparison of four methods of fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 May; 92 (5): 1122-9.
14. Reddy A, Pushpasekaran N, Singh J, Verma GC, Palanisami S. Do demographic and perioperative parameters really affects the final outcomes of pediatric femur shaft fractures managed by elastic nails? a prospective study. *J Orthop*. 2018 Jan16: 15(1): 186-189.
15. Rapp M, Kraus R, Illing P, Sommerfeldt DW, Kaiser MM. Treatment of femoral shaft fractures in children and adolescents ≥ 50 kg : A retrospective multicenter trial. // *Unfallchirurg*. 2018 Jan;121(1):47-57. doi: 10.1007/s00113-017-0313-6.
16. Saikar Sarkar, Ranadeb Bandyopadhyay, Arindam Mukherjee. Titanium Elastic Nail-Complications in the Treatment of Paediatric Diaphyseal Fracture of Femur. // *Open Orthop J*. 2013 December 11; 7:641
17. Salonen A, Lahdes-vasama T, Mattila VM, Valipakka J, Pajulo O. Pitfalls of femoral titanium nailing. // *Scand J Surg*. 2015 Jun. 104(2): 121-6.
18. Sameer M., Naranje, MD, Matthew G. Stewart, et al. Changes in the Treatment of Pediatric Femoral Fractures: 15-year Trends From United States Kids' Inpatient database (KID) 1997 to 2012. // *J Pediatric Orthop* 2016; 36: e81-e85.
19. Shaner A, Sponseller P. Submuscular Plate for Pediatric Femoral Fractures. // *JBJS Essent Surg Tech*. 2017 Jan 11;7(1):e1
20. Subasi M, Kapukaya A. Treatment options in pediatric femoral shaft fractures. // *J Orthop Trauma*. 2006 Apr;20(4):297;
21. Sutpen SA, Mendoza JD, Mundy AC et al. Pediatric diaphyseal femur fractures: submuscular plating compared with intramedullary nailing. // *Orthopedics*. 2016 Nov 1;39(6):353-358.
22. Unni G. Narayanan; Jonathan H. Phillips. Flexibility in Fixation: An Update on Femur Fractures in Children. // *J Pediatric Orthop*. 2012; 32:S32-S39.
23. Wang W, Zheng X, Sun Z. Comparison of efficacy between internal fixation of minimally invasive elastic stable intramedullary nail and plate in the treatment of pediatric femoral shaft fracture. // *Pak J Med Sci*. 2019 Sep-Oct;35(5):1417-142.

SUMMARY

TREATMENT OF PEDIATRIC FEMORAL SHAFT FRACTURES – TITANUM ELASTIC INTRAMEDULLARY NAILS VS PLATE

Bajelidze G., Kanashvili B., Cholokava N., Bajelidze M., Zimlitski M.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

There are two main types of operative treatment for femoral shaft fractures in children with age 6 to 15 years old: Osteosynthesis by Titanium Elastic intramedullary nails (TEN) and osteosynthesis by plate.

In our study we analyzed 137 patients from 6 to 15 years of age with pediatric femoral shaft fractures and divided them into two groups according to methods of osteosynthesis: 76 patients in “TEN group” and 61 in “Plate group”. According to Flynn’s scoring criteria for both groups there were excellent result for 106 patients (77%) from 137, satisfactory result for 23 patients (17%) and 8 patient with poor result (6%). There was not significant statistical difference between groups. There was significant difference between groups according to operation duration and hospital stay. These times were much shorter for the TEN group than for the Plate group. Time for starting partial weight bearing was same for both groups. For patients treated with TEN with satisfactory and poor outcome (total 32 patients) the main problem was different degree of irritation of soft tissues from nail ends. Not one patient had the same problem in who was inserted nail “end cup” (total 15 patients). Fixation by TEN can be used in some cases of heavy children.

Taking everything said before into consideration, we concluded that fixation by TEN is preferable than fixation by plate and can be used as a first choice of treatment in this age group of children with femoral shaft fractures.

Keywords: pediatric femoral fracture; titanium elastic intramedullary nail; plate osteosynthesis.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМА ДИАФИЗА БЕДРЕННОЙ КОСТИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФИКСАЦИИ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫМИ СТЕРЖНЯМИ И ОСТЕОСИНТЕЗ ПЛАСТИНОЙ

Баджелидзе Г.Т., Канашвили Б.В., Чолокава Н.Н., Баджелидзе М.Г., Зимлицкий М.Г.

Медицинский университет Давида Твилдиани, Тбилиси, Грузия

Существует два основных типа оперативного лечения переломов бедренной кости у детей в возрасте от 6 до 15 лет: остеосинтез интрамедуллярными стержнями Titanium Elastic (TEN) и остеосинтез пластиной.

Проанализированы истории болезни 137 пациентов в возрасте от 6 до 15 лет с переломами бедренной кости. В соответствии с методом остеосинтеза больные разделены на две группы: группа TEN (n=76) и группа остеосинтеза пластиной (n=61). В соответствии с критериями оценки Флинна, в обеих группах превосходный результат достигнут у 106 (77%) из 137 пациентов, удовлетворительный результат - у 23 (17%) пациентов и у 8 (6%) пациентов - плохой. Значительных статистических различий между группами не выявлено. Продолжительность операции и пребывания в стационаре значительно различались между группами

и были намного короче для группы TEN, чем для группы остеосинтеза пластиной. Время начала частичной нагрузки было одинаковым для обеих групп. Для 32 пациентов группы TEN с удовлетворительным и плохим исходом основной проблемой было различное раздражение мягких тканей от концов стержня. У 15 пациентов, которым был вставлен гвоздь с «концевой защитой» такой проблемы не было. Фиксация со стержнем может быть использована в некоторых случаях у детей с лишним весом.

Принимая во внимание вышеизложенное, авторы пришли к выводу, что фиксация посредством интрамедуллярных эластичных стержней предпочтительнее фиксации пластиной и может использоваться в качестве первого выбора лечения перелома диафиза бедренной кости в данной возрастной группе.

რეზიუმე

ბავშვთა ასაკში ბარძაყის დიაფიზის მოტეხილობის მკურნალობა: ტიტანის ელასტიური ღეროებით და ფირფიტით ფიქსაციის მეთოდის ურთიერთშედარება

გ.ბაჯელიძე, ბ.კანაშვილი, ნ.ჭოლოკავა, მ.ბაჯელიძე, მ.ზიმლიცკი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

თანამედროვე ტრავმატოლოგია-ორთოპედიაში 6-დან 15 წლის ასაკის ბავშვებში ბარძაყის დიაფიზის მოტეხილობის მკურნალობის ყველაზე გავრცელებული მეთოდებია ოსტეოსინთეზი ტიტანის ინტრამედულური ელასტიური ღეროებით და ოსტეოსინთეზი ფირფიტის გამოყენებით.

წარმოდგენილ სტატიაში გაანალიზებულია 6-დან 15 წლის ასაკის 137 პაციენტის მონაცემები, რომელთაც აღენიშნებოდა ბარძაყის დიაფიზის ტრავმული მოტეხილობა და ჩაუტარდა ოპერაციული მკურნალობა ზემოხსენებული ორი მეთოდით, მათგან 76 პაციენტს ჩაუტარდა ოპერაცია ტიტანის ინტრამედულური ელასტიური ღეროებით (“ღეროს ჯგუფი”) და 61 პაციენტს ჩაუტარდა ოსტეოსინთეზი ფირფიტით (“ფირფიტის ჯგუფი”). მკურნალობის გამოსავლის “ფლინის” შეფასების კრიტერიუმის მიხედვით ჯამურად ორივე ჯგუფში 106 (77%) პაციენტს აღენიშნა კარგი შედეგი, 23 (17%) პაციენტს აღენიშნა დამაკმაყოფილებელი შედეგი, ხოლო დარჩენილ 8 (6%) პაციენტს - ცუდი შედეგი. ჯგუფების ურთიერთშედარებისას მკურნალობის გამოსავლის მიხედვით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა არ აღინიშნა. ოპერაციის და პაციენტის ჰოსპიტალში დაყოფების ხანგრძლივობის შედარებისას გამოიკვეთა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა, კერძოდ პაციენტებში “ღეროს ჯგუფიდან” ოპერაციის ხანგრძლივობა და

მათი დაყოფნა კლინიკაში უფრო ხანმოკლე იყო, ვიდრე პაციენტების “ფირფიტის ჯგუფიდან”. ჯგუფებს შორის შედეგები მსგავსი იყო კიდურის ნაწილობრივი დატვირთვის დაწყების დროის მიხედვით.

პაციენტებს “ღეროს ჯგუფიდან” დამაკმაყოფილებელი და ცუდი შედეგი უმეტესად აღენიშნებოდათ ტკივილი და რბილი ქსოვილების “ირიტაცია”, რაც გამოწვეული იყო ელასტიური ღეროების მოკვეთილი კიდეებით. ზემოხსენებული გართულება არ აღენიშნა არცერთ პაციენტს (n=15), რომელთა შემთხვევაში ოპერაციის დროს გამოყენებული იყო ე.წ. “ხუფი” ელასტიური ღეროების ბოლოებისთვის. ოსტეოსინთეზი ტიტანის ელასტიური ღეროებით ზოგიერთ შემთხვევაში გამოყენებული იყო მძიმე წონის ბავშვებში.

ავტორთა დასკვნით ტიტანის ელასტიური ინტრამედულური ღეროებით და ფირფიტით ოპერაციული მკურნალობის შედეგები მეტწილად დადებითია.

გართულებათა რიცხვი მცირეა და მნიშვნელოვან გავლენას ვერ ახდენს პათოლოგიის საბოლოო გამოსავალზე. იმის გათვალისწინებით, რომ ფიქსაცია ტიტანის ელასტიური ღეროებით შედარებით ფირფიტით ოსტეოსინთეზთან ხასიათდება ოპერაციული დროის სიმცირით და ხანმოკლე ჰოსპიტალიზაციით, იგი წარმოადგენს პირველადი არჩევის მეთოდს ბავშვებში ბარძაყის დიაფიზის მოტეხილობის მკურნალობისას.

СИСТЕМА СЕРОТОНИНА И ЕГО МЕТАБОЛИЗМ В ТРОМБОЦИТАХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

¹Миндубаева Ф.А., ¹Ниязова Ю.И., ²Нигматуллина Р.Р., ¹Кабиева С.М., ¹Салихова Е.Ю.

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан;
²Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

В современной перинатологии врожденный порок сердца (ВПС) считается одной из основных проблем раннего детского возраста. Согласно статистическим данным, среди живорожденных младенцев частота ВПС составляет 6-8 детей на 1000 родившихся живыми, а по некоторым источникам - до 17 [23], в Республике Казахстан – от 4,4 до 9,1 на 1000 новорожденных [3]. Одним из наиболее грозных осложнений естественного течения врожденных пороков сердца у новорожденных является легочная артериальная гипертензия, частота патологии которой составляет 1,9 на 1000 новорожденных [4]. Актуальность проблемы определяется не только высокой смертностью (в 10-20% случаев) среди новорожденных, но и высоким уровнем инвалидизации в последующие периоды жизни детей, что диктует необходимость проведения ранней диагностики данной патологии и своевременной хирургической коррекции.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – хроническое, прогрессирующее заболевание, прогноз которого зависит от своевременной диагностики [1,5,14]. Заболевание характеризуется пролиферативными изменениями легочной сосудистой стенки вплоть до полной облитерации просвета легочных сосудов, прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, присоединением правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибелью больного. Это патогенетически сложное, мультифакторное состояние, золотым стандартом подтверждения диагноза которого является катетеризация правых отделов сердца. У детей грудного и раннего возраста для диагностики ЛАГ используется ЭхоКГ, при которой давление в легочной артерии возможно измерять косвенными методами с использованием специальных формул. Остается открытым вопрос о поиске более ранних методов диагностики легочной артериальной гипертензии у детей. Предполагается, что количество переносчика серотонина (SERT) в тромбоцитах возможно использовать в качестве биомаркера для прогнозирования и диагностики ЛАГ.

Целью исследования явилось определение роли серотониновой системы в механизме развития легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца.

Материал и методы. Обследовано 30 детей раннего возраста - от 1 мес. до 2 лет. Основную группу составили пациенты с ВПС, осложненным ЛАГ (n=12). Для анализа данных исследования сформированы 2 группы сравнения: дети с ВПС без формирования ЛАГ (n=9) и контрольная группа относительно здоровых детей (n=9).

Критериями исключения явились инфекционные заболевания, воспалительные заболевания миокарда, декомпенсированные соматические болезни, дети, перенесшие хирургическую коррекцию ВПС.

Для сравнительной оценки данных с другими группами при формировании основной группы проведена корректировка - из группы исключены пациенты со стенозом легочной артерии и с выраженной степенью белково-энергетической недостаточности.

Всем детям до операции проведено полное обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, исследованы общеклинические лабораторные данные (общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, общий анализ мочи), биохимический анализ мочи, коагулограмма. Кардиологическое обследование включало эхокардиографию, рентгенографию грудной клетки, определение сатурации кислорода крови.

Определено содержание серотонина в тромбоцитах, сыроворотке крови и концентрация его переносчика в тромбоцитах. Забор венозной крови у детей проводили натощак в две вакуумные пробирки, одна пробирка содержала K2ЭДТА, другая цитрат натрия (3,2-3,8%). До исследования тромбоциты и сыроворотку хранили при температуре -80°C.

Для получения богатой тромбоцитами плазмы образцы крови центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут. Переносили надосадочную жидкость в другую пробирку и проводили подсчет тромбоцитов на гематологическом автоматическом анализаторе Mindray 3200 (Mindray, Китай). Для получения тромбоцитов к 200 мкл плазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТ), добавляли 800 мкл физиологического раствора и центрифугировали при 7000 об/мин 10 минут при температуре 4°C. Надосадочную жидкость удаляли. К осадку тромбоцитов добавляли 200 мкл дистиллированной воды и тщательно перемешивали на вихре. Полученную суспензию хранили замороженной при температуре минус 80°C. Замороженный образец перед анализом подвергали однократному размораживанию и замораживанию, для лучшего разрушения мембран для анализа использовали 100 мкл суспензии.

Определение серотонина в тромбоцитах и сыроворотке крови проводили отдельно. Содержание серотонина определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа. Исследование проводили с использованием диагностического набора Serotonin ELISA, IBL Hamburg на автоматической ИФА роботизированной станции Evolis (BioRad). При использовании данного метода биотинилированные и небитинилированные антигены конкурируют за ограниченное число сайтов связывания специфических антител, иммобилизованных на твердой фазе. Количество биотинилированных антигенов, связывающихся с этими антителами, обратнопропорционально концентрации анализируемого вещества в образце. После уравнивания системы несвязавшиеся биотинилированные антигены удаляли при промывке. Количество биотинилированных антигенов, связавшихся с антителами, определяли с помощью конъюгата антител к биотину с щелочной фосфатазой и субстрата р-нитрофенилфосфата (pNPP). Концентрацию антигена в исследуемых образцах рассчитывали сравнивая оптическую плотность в образцах калибровочной кривой, построенной с использованием стандартов с известными концентрациями. Количество серотонина в тромбоцитах пересчитывали на 10⁹ тромбоцитов.

Для определения Sodium-Dependent serotonin transporter (SLC6A4) использовали метод количественного сэндвич-

формата Elisa производства "Cusabio". Антитела, специфичные для переносчика серотонина, предварительно были адсорбированы на микропланшете. Стандарты и образцы пипетировались в лунки согласно инструкции производителя и связывались с иммобилизованными антителами. После удаления несвязавшихся субстанций биотин-конъюгированные антитела, специфичные к SLC6A4, добавлялись в реакционные лунки. После последующей промывки авидин-ферментный реагент и субстратный раствор добавляли для визуализации реакции. Анализ проводился на иммуноферментной роботизированной системе Evolis, расчет результатов осуществлялся встроенным программным обеспечением. Для выражения содержания Sodium-Dependent serotonin transporter выполнялся пересчет на количество тромбоцитов в образце, полученном на стадии выделения тромбоцитов, и выражался в $\text{пг}/10^9$ тромбоцитов.

Статистическую обработку материала проводили с помощью стандартного приложения прикладных программ «Statistica» для персонального компьютера. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Краскила Уолиса. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для количественной оценки корреляционной связи использовали коэффициент Спирмана.

Результаты и обсуждение. Показатели системы серотонина у детей представлены в таблице. Отмечено выраженное увеличение концентрации SERT в группе детей с ВПС, осложненным ЛАГ, в сравнении с группой детей с ВПС и контроля ($p < 0.001$). Показатель серотонина в сыворотке проявлял тенденцию к увеличению в исследуемой группе, в отличие от групп сравнения, показатель серотонина в тромбоцитах – тенденцию к уменьшению.

Сравнение по группам показало высокую степень достоверности различий по количеству переносчика серотонина в тромбоцитах у детей с ВПС, ВПС, осложненным ЛАГ и контрольной группы. В группе детей с ВПС и контрольной группе различия были несущественными, что подтверждается выявленной сильной положительной связью между уровнем переносчика серотонина в тромбоцитах и наличием осложнения ВПС ЛАГ: $r_s = 0,86$, $n = 14$, $p < 0,05$. 74% повышение концентрации SERT в тромбоцитах вызвано легочной артериальной гипертензией у детей, в 24% - иными факторами. Чем выше степень легочной артериальной гипертензии, тем больше концентрация SERT в тромбоцитах ($r_s = 0,83$, прямая сильная связь).

Известно, что SERT осуществляет функцию обратного захвата и переноса серотонина из синаптической щели в пресинаптическую терминаль. Являясь натрий-зависимым внутриклеточным белком, SERT уменьшает воздействие серотонина на рецепторы постсинаптической мембраны. SERT представлен на плазматических мембранах тромбоцитов [20], кардиомиоцитов [18], легочного эндотелия [10] и плацентарного эпителия [6], где он участвует в системном гомеостазе серотонина. Активация и инактивация SERT регулируется через активность протеинкиназы G [25].

Серотонин (5-НТ) стимулирует пролиферацию гладко-

мышечных клеток легочной артерии (PASMC) с помощью своего мембранного переносчика (SERT) [17], что осуществляется посредством активного транспорта 5-НТ внутриклеточно, путем активации сигнального пути Erk MAPK, задействованием G-белков Rho, Erk и PI3K / Akt и образованием активных форм кислорода [19,15,7,22,24]. Серотонилирование RhoA после SERT-опосредованной клеточной интернализации серотонина в тромбоцитах описано группой ученых во главе с Walther DJ [21]. Активность RhoA и Rho киназы повышается при идиопатической ЛАГ (iPAH) в связи с усилением серотонилирования RhoA, что может провоцировать активацию тромбоцитов [12]. Путем активации сигналов по пути TGF β 1/Smad327 [9] и, в PASMC, через оксидазу NADPH (Nox1) серотонин может активировать легочные артериальные фибробласты и способствовать фиброзу адвентиции, играя немаловажную роль в формировании ЛАГ [13].

В проведенном исследовании выявлена тенденция к уменьшению содержания серотонина в тромбоцитах у детей с врожденным пороком сердца, осложненным ЛАГ. По всей вероятности, нарушен его обратный захват переносчиком. Концентрация SERT в тромбоцитах достоверно повышена у детей с ЛАГ.

Механизмы вовлечения SERT в патогенез легочной гипертензии, в основном, изучались в эксперименте [11,15]. Выявлено, что SERT, наряду с другими факторами роста - фактор, полученный из тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF) и эпидермальный фактор роста (EGF), влияет на пролиферацию PASMC крупного рогатого скота [15]. Результаты исследования, с использованием мышей SM22-SERT (трансгенные мыши с избыточной экспрессией SERT, происходящей избирательно в гладко-мышечных клетках), указывают на то, что избыточная экспрессия сосудистого белка SERT, сама по себе, достаточна для индукции гиперплазии PASMC и последующей ЛГ, несмотря на отсутствие связанных изменений в биодоступности 5-НТ и других стимулов, таких как гипоксия; это повышает вероятность того, что, помимо своей роли в передаче сигналов 5-НТ, SERT также участвует в корегуляции другими митогенами пролиферации PASMC [11]. Исследования на людях являются единичными. Castro E.C. с группой ученых изучал экспрессию SERT у новорожденных детей с персистирующей легочной гипертензией с использованием срезов легких, в результате выявлена способность SERT накапливаться в сосудах и эндотелии легких. Исследователи показали, что снижение активности SERT приводит к повышению уровня сывороточного серотонина [8]. Если уровень серотонина в сыворотке повышается, то содержание серотонина в тромбоцитах должно уменьшаться, что показано и в наших исследованиях. Одна из причин уменьшения серотонина в тромбоцитах может быть связана с нарушением механизмов обратного захвата серотонина транспортером. Содержание SERT в данном исследовании повышено у детей с ЛАГ. Следует предположить, что увеличение SERT в тромбоцитах у детей с ЛАГ связано со снижением их активности.

Таблица. Средние значения показателей системы серотонина у детей

Группа	SERT в тромбоцитах, $\text{пг}/10^9$	Серотонин в сыворотке, $\text{нг}/\text{мл}$	Серотонин в тромбоцитах, $\text{нг}/10^9$
Контроль	516 \pm 66	126 \pm 44	538 \pm 157
ВПС	362 \pm 109	202 \pm 74	393 \pm 197
ВПС+ЛАГ	3612 \pm 1987*	264 \pm 129	322 \pm 168

* - статистически значимые межгрупповые различия при $p < 0.001$

Заключение. Таким образом, определение концентрации SERT в тромбоцитах может служить биомаркером наличия ЛАГ у детей с врожденными пороками сердца. Избыточное увеличение переносчика и малое количество серотонина в тромбоцитах, позволяют судить о несостоятельности SERT, как переносчика, а как активатор пролиферации гладко-мышечных клеток легочной артерии, избыток переносчика, ведет к развитию ЛАГ. Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, которые позволят выявить молекулярные механизмы, с помощью которых SERT регулирует пролиферацию PASMC, и роль серотонина и его переносчика в развитии ЛАГ у детей.

Исследование финансируется МОН РК (Грант №АР05136034).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 416.
2. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьникова М.А. Легочная гипертензия у детей. М.: 2013; 416.
3. Хагай Е.И., Абилямжинова Г.Д. Врожденные пороки сердца у детей, осложненные легочной гипертензией. Диагностика и лечение. Литературный обзор // Наука и здравоохранение - 2017. - №5. - С. 129-144.
4. Шарыкин А.С. Перинатальная кардиология. - М.: «Волшебный фонарь». - 2007. - 264с.
5. Abman S., Hansmann G., Archer S. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. - 2015. - Vol. 132. - P. 2037-2099.
6. Balkovetz D.F., Tiruppathi C., Leibach F.H. Evidence for an imipramine-sensitive serotonin transporter in human placental brush-border membranes. *J. biol. chem.* - 1989. - Vol. 264. - P. 2195-2198.
7. Bowers R., Cool C., Murphy R.C. Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. - 2004. - Vol. 169. - P. 764-769.
8. Castro E. C. C., Sen P., Parks W. T., Langston C., Galambos C. The Role of Serotonin Transporter in Human Lung Development and in Neonatal Lung Disorders. *Canadian Respiratory Journal*. 2017. - 10 pages. - Article ID 9064046, <https://doi.org/10.1155/2017/9064046>.
9. Chen C., Han X., Fan F. Serotonin drives the activation of pulmonary artery adventitial fibroblasts and TGF- β 1/Smad3-mediated fibrotic responses through 5-HT_{2A} receptors. *Mol Cell Biochem*. - 2014. - Vol. 397. - P. 267-276.
10. Gillis C.N., Pitt B.R. The fate of circulating amines within the pulmonary circulation. *Annu rev physiol*. - 1982. - Vol. 44. - P. 269-281.
11. Guignabert C., Izikki M., Tu L.I. Transgenic mice overexpressing the 5-hydroxytryptamine transporter gene in smooth muscle develop pulmonary hypertension. *Circ Res*. - 2006. - Vol. 98. - P. 1323-1330.
12. Guilly C., Eddahibi S., Agard C. RhoA and Rho kinase activation in human pulmonary hypertension: role of 5-HT signaling. *Am J Respir Crit Care Med*. - 2009. - Vol. 179. - P. 1151-1158.
13. Hood K.Y., Montezano A.C., Harvey A.P. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-mediated redox signaling and vascular remodeling by 16 α -hydroxyestrone in human pulmonary artery cells: implications in pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. - 2016. - Vol. 68. - P. 796-808.
14. Ivy D.D. Paediatric pulmonary hypertension / D.D. Ivy, S.H. Abman, R.J. Barst // *J Am Coll Cardiol*. - 2013. - Vol. 62(25 Suppl). - P. 117-126.
15. Lee S.L., Wang W.W., Moore B.J. Dual effect of serotonin on growth of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. - 1991. - Vol. 68. - P. 1362-1368.
16. Liu Y., Fanburg B.L. Serotonin-induced growth of pulmonary artery smooth muscle requires activation of phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase B/mammalian target of rapamycin/p70 ribosomal S6 kinase 1. *Am J Respir Cell Mol Biol*. - 2006. - Vol. 34. - P. 182-191.
17. MacLean M.R. Overexpression of the 5-hydroxytryptamine transporter gene—Effect on pulmonary hemodynamics and hypoxia-induced pulmonary hypertension / M.R. MacLean, G.A. Deuchar, M.N. Hicks // *Circulation*. - 2004. - Vol. 109. - P. 2150-2155.
18. Nigmatullina R.R., Matveeva V.L., Chibireva M.D. The influence of selective serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine on inotropic function of myocardium in the ontogenesis of rats. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. - 2014. - Vol. 100(3). - P. 348-359.
19. Ren W., Watts S.W., Fanburg B.L. Serotonin transporter interacts with the PDGF receptor in PDGF-BB-induced signaling and mitogenesis in pulmonary artery smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. - 2011. - Vol. 300. - P. 486-497.
20. Rudnick G. Active transport of 5-hydroxytryptamine by plasma membrane vesicles isolated from human blood platelets. *J. biol. chem.* - 1977. - Vol. 252. - P. 2170-2174.
21. Walther D.J., Peter J.U., Winter S. Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release. *Cell*. - 2003. - Vol. 115. - P. 851-862.
22. Wedgwood S. ET-1 stimulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation via induction of reactive oxygen species / S. Wedgwood, R.W. Dettman, S.M. Black // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. - 2001. - Vol. 281. - P. 1058-1067.
23. Weissman B.A., Brandeis R., Gilat E., Cohen G., Alkalay D., Rabinovitz I., Sonogo H., Raveh L. Monitoring drug-induced neurodegeneration by imaging of peripheral benzodiazepine receptors // *Ann N Y Acad Sci*. - 2004. - 1025. - P.584-589.
24. Wong C.M. Reactive oxygen species and antioxidants in pulmonary hypertension / C.M. Wong, G. Bansal, L. Pavlickova // *Antioxid Redox Signal*. - 2013. - Vol. 18. - P. 1789-1796.
25. Zhu C.B., Hewlett W.A., Francis S.H. Stimulation of serotonin transport by the cyclic GMP phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil. *Eur j.pharmacol*. - 2004. - Vol.1. - P.1-6.

SUMMARY

THE SYSTEM OF SEROTONIN AND ITS METABOLISM IN PLATELETS IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS OF AN EARLY AGE

¹Mindubayeva F., ¹Niyazova Y., ²Nigmatullina R., ¹Kabiyeva S., ¹Salikhova Y.

¹NAO "Karaganda Medical University", Kazakhstan; ²Kazan State Medical University, Russian Federation

The main initiator of the development of PAH is the development of endothelial dysfunction of the pulmonary vessels. The cause of this dysfunction is associated with functional disorders of the serotonin system. This research is devoted to study the role of the serotonin system in the development mechanism of PAH in children with CHD.

We examined 30 young children (from 1 month to 2 years) with congenital heart defects (CHD), which were divided into 3 groups: group I - 12 children with CHD complicated by pulmonary arterial hypertension (PAH); Group II - 9 children with CHD, not complicated by PAH; Group III - 9 relatively healthy children (control).

The serotonin content of platelets, serum and serotonin transporter (SERT) in platelets was determined. To determine serotonin and its carrier, a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa kit) was used. The study was performed using the Serotonin ELISA diagnostic kit, IBL Hamburg at the automatic ELISA of the Evolis robotic station (BioRad).

The results of our studies showed a pronounced ($p < 0.001$) increase in SERT concentration in platelets in the group of children with CHD complicated by PAH compared with the group of children with CHD and the control group. The amount of serotonin in serum tended to increase in this group compared with the control groups and CHD, and the amount of serotonin in platelets tended to decrease.

It is likely that an increase in the serotonin transporter in platelets against the background of an increase in serotonin in the blood plasma and a decrease in serotonin in the platelets indicates the inadequacy of SERT activity as a serotonin carrier. However, by activating the proliferation of smooth muscle cells in the pulmonary artery, SERT leads to the development of PAH in children with congenital heart defects. It is necessary to continue research in this direction, which will reveal the molecular mechanisms by which SERT regulates PASMC proliferation and clarify the role of serotonin and its transporter in the development of PAH in children with CHD.

Keywords: membrane serotonin transporter (SERT), serotonin, congenital heart defect (CHD), pulmonary arterial hypertension (PAH), children.

РЕЗЮМЕ

СИСТЕМА СЕРОТОНИНА И ЕГО МЕТАБОЛИЗМ В ТРОМБОЦИТАХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

¹Миндубаева Ф.А., ¹Ниязова Ю.И., ²Нигматуллина Р.Р., ¹Кабиева С.М., ¹Салихова Е.Ю.

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Казахстан;
²Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Основным инициатором развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) является развитие эндотелиальной дисфункции легочных сосудов. Причину данной дисфункции связывают с функциональными нарушениями системы серотонина.

Целью исследования явилось определение роли серотониновой системы в механизме развития легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца.

Обследовано 30 детей раннего возраста - от 1 мес. до 2 лет с врожденными пороками сердца (ВПС), которые разделены на 3 группы: I группа - 12 детей с ВПС, осложненным ЛАГ; II группа - 9 детей с ВПС, не осложненным ЛАГ; III группа (контрольная) - 9 относительно здоровых детей.

Определено содержание серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови, а также переносчика серотонина (SERT) в тромбоцитах. Для определения серотонина и его пере-

носчика использовали количественный метод иммуноферментного анализа (комплект "Elisa"). Исследование проводили с использованием диагностического набора "Serotonin ELISA" ("IBL", Hamburg) на автоматической ИФА роботизированной станции Evolis (BioRad).

Результаты проведенных исследований показали выраженное ($p < 0.001$) увеличение концентрации SERT в тромбоцитах в группе детей с ВПС, осложненным ЛАГ, в сравнении с группой детей с ВПС и группой контроля. Количество серотонина в сыворотке крови проявляло тенденцию к увеличению в данной группе в сравнении с группами контроля и ВПС, количество серотонина в тромбоцитах – тенденцию к уменьшению. Возрастание переносчика серотонина в тромбоцитах на фоне увеличения серотонина в плазме крови и снижения серотонина в тромбоцитах, по всей вероятности, свидетельствует о несостоятельности SERT как переносчика. Однако, активируя пролиферацию гладко-мышечных клеток легочной артерии, SERT приводит к развитию ЛАГ у детей с врожденными пороками сердца. Необходимо продолжить исследования в этом направлении, что позволит раскрыть молекулярные механизмы, с помощью которых SERT регулирует пролиферацию гладко-мышечных клеток легочной артерии, и глубже понять роль серотонина и его переносчика в развитии ЛАГ у детей с ВПС.

რეზიუმე

სეროტონინის სისტემა და მისი მეტაბოლიზმი თრომბოციტებში ადრეული ასაკის ბავშვებში გულის თანდაყოლილი მანკებით

¹ფ.მინდუბაევა, ¹ი.ნიაზოვა, ²რ.ნიგმატულინა, ¹ს.კაბიევა, ¹ე.სალიხოვა

¹კარაგანდის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი;
²ყაზანის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზანი, რუსეთის ფედერაცია

ფილტვის არტერიული ჰიპერტენზიის ძირითად ინიციატორს წარმოადგენს ფილტვების სისხლძარღვების ენდოთელური უკმარისობის განვითარება. ამ დისფუნქციის მიზეზს უკავშირებენ სეროტონინის სისტემის ფუნქციურ დარღვევებს.

წარმოდგენილი კვლევა ეძღვნება სეროტონინის სისტემის როლის შეფასებას ფილტვის არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარებაში ადრეული ასაკის ბავშვებში გულის თანდაყოლილი მანკით.

გამოკვლეულია ადრეული ასაკის (1 თვიდან 2 წლამდე) 30 ბავშვი გულის თანდაყოლილი მანკებით. კოჰორტა დაიყო სამ ჯგუფად: I ჯგუფი – 12 ბავშვი ფილტვის არტერიული ჰიპერტენზიით გართულებული გულის თანდაყოლილი მანკით, II ჯგუფი - 9 ბავშვი გულის გართულებული თანდაყოლილი მანკით, ფილტვის არტერიული ჰიპერტენზიის გარეშე, III ჯგუფი (საკონტროლო) - 9 შედარებით ჯანმრთელი ბავშვი.

განისაზღვრა სეროტონინის შემცველობა თრომბოციტებსა და სისხლის შრატში, ასევე, სეროტონინის გადამტანის (SERT) შემცველობა თრომბოციტებში. სეროტონინისა და მისი გადამტანის განსაზღვრისათვის გამოყენებული იყო იმუნოფერმენტული ანალიზის რადიონობრივი მეთოდი ("Elisa" კომპლექტი). კვლევა ტარდებოდა დიაგნოსტიკური კომპლექტის Serotonin

ELISA, ("IBL", Hamburg) გამოყენებით რობოტიზებული სადგურის Evolis (BioRad) ავტომატურ იმუნოფერმენტულ ანალიზატორზე.

ჩატარებული კვლევის შედეგები მიუთითებს თრომბოციტებში SERT-ის კონცენტრაციის გამოხატულ მატებაზე ($p < 0.001$) I ჯგუფის ბავშვებში, II და საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით. ამავე ჯგუფში, II და საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით, სეროტონინის შემცველობა სისხლის შრატში ავლენს მატების ტენდენციას, სეროტონინის რაოდენობა თრომბოციტებში კი – კლების ტენდენციას. სეროტონინის გადამტანის მატება თრომბოციტებში, პლაზმაში მისი კონცენტრაციის მომატების და თრომბოციტებში სეროტონინის რაოდენობის კლების ფონზე, როგორც ჩანს,

მიუთითებს SERT-ის, როგორც გადამტანის, უკმარისობაზე. თუმცა, SERT, ააქტივებს რა ფილტვის არტერიის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას, იწვევს ფილტვის არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარებას ბავშვებში გულის გართულებული თანდაყოლილი მანკით. მიზანშეწონილია კვლევის გაგრძელება ამ მიმართულებით, რაც შესაძლებელს გახდის იმ მოლეკულური მექანიზმების ამოხსნას, რომლითაც SERT არეგულირებს ფილტვის არტერიის გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას, ასევე, სეროტონინის და მისი გადამტანის როლის დადგენას ფილტვის არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარებაში ბავშვებში გულის თანდაყოლილი მანკით.

ЗАДНЯЯ ОБРАТИМАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ДЕТЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Питык Н.И., ¹Лискевич И.И., ²Матияш О.Я.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, ¹кафедра неврологии и нейрохирургии; ²кафедра детской хирургии, Украина

Задняя обратимая энцефалопатия - редкий клинико-радиологический синдром с характерным типом изменений головного мозга: вазогенный отек белого вещества, преимущественно в затылочных и теменных долях, обычно симметричный, который является вторичным проявлением острой дисфункции системы задней цереброваскулярной циркуляции при резких изменениях артериального давления.

Синдром впервые описан J.Hinchey и соавт. в 1996 г. [1]. В англоязычной литературе его называют «Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome» (PRES) или «Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome» (RPLS), в русскоязычном варианте – «задняя обратимая энцефалопатия» (ЗОЭ) [2, 3]. Термин «задняя» достаточно условный, поскольку в патологический процесс могут вовлекаться кора, лобные доли, базальные ганглии и ствол [1,4,5]. Определяющей характеристикой ЗОЭ является ее полное обратимое развитие. Разрешение отека (по данным МРТ) может происходить на протяжении от нескольких дней до нескольких недель.

ЗОЭ может возникнуть у пациентов различных возрастных групп в возрасте от 4 до 50 и более лет; у лиц мужского пола - в более молодом возрасте, в среднем, на 10 лет раньше, у лиц женского пола - чаще, в соотношении 2,4:1,2 [6,3].

Патофизиологические механизмы ЗОЭ по сей день не полностью изучены, в частности ЗОЭ, связанная с нарушением целостности и проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7,8].

Основными клиническими проявлениями являются головная боль, расстройства сознания (от сомноленции до комы), частые зрительные нарушения (гемианопсия, скотомы, корковая слепота, синдром Антона), поведенческие расстройства, головокружение, тошнота и рвота, эпилептические припадки. Особого внимания требует оценка головной боли, которая является основным и зачастую единственным симптомом ЗОЭ. Головная боль внезапная, невыносимая, изнурительная, пиковой интенсивностью в течение 60 сек. от начала, сопровождается тошнотой, рвотой, фоно- и фото-

фобией, чаще возникает в затылочной области, напоминает боль при разрыве аневризмы, нередко является двусторонней и диффузной, в сочетании с судорогами, длится в течение короткого периода времени (обычно 1-3 часа); как правило, имеет место одна атака головной боли, но может повторяться до 3-4 раз в течение месяца с острым началом. Пациенты отмечают наличие пускового фактора: процесс дефекации, кашель, чихание, мочеиспускание, купание в ванне, душ, физические нагрузки, плавание, стресс, эмоции (смех, гнев, чрезмерная радость). Следует отметить, что продолжительность 12 недель от начала головной боли является критерием исключения – за это время обратимость вазоконстрикции может быть полной.

Эпилептические припадки часто возникают в дебюте заболевания в виде генерализованных тонико-клонических судорог, иногда с предшествующей аурой в виде зрительных галлюцинаций. Фокальный неврологический дефицит, в основном, носит преходящий характер в виде зрительных, речевых и двигательных (парезы) расстройств.

Что касается прогноза: повторные эпизоды ЗОЭ встречаются чрезвычайно редко - в 5% случаев, полное выздоровление и положительный прогноз в 86%, смертность - в 2% (чаще женщины). У 25% пациентов, перенесших ЗОЭ, на МРТ визуализируются лейкомаляция, небольшие резидуальные инфаркты, преимущественно в затылочных долях, иногда с ишемическим поражением таламуса и среднего мозга. При эффективном контроле гипертензии, контролируемом мониторинге электролитов крови, особенно у детей, прогноз благоприятный.

Ниже приводится клиническое наблюдение мальчика 5 лет с ЗОЭ, который находился на стационарном лечении в отделении для детей с поражением ЦНС Ивано-Франковской областной детской клинической больницы в сентябре 2017 года.

Родители ребенка обратились с жалобами на потерю зрения и нарушение походки. Ухудшение зрения наблюдалось

около 2 недель до момента обращения к неврологу и прогрессивно нарастало.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от I доношенной беременности, своевременных родов, рос и развивался по возрасту. Состоял на учете у кардиолога по поводу врожденного порока сердца (двустворчатый аортальный клапан). Наследственный и аллергологический анамнез не отягощены. Наличие туберкулеза в семье родители отрицают.

В течение 9 месяцев до появления неврологической симптоматики находился под наблюдением и на лечении у кардиоревматолога по поводу ювенильного ревматоидного артрита, с устойчивым поражением суставов, функциональной недостаточностью суставов II класса и проявлениями экзогенного гиперкортицизма вследствие систематического применения метотрексата и метилпреднизолона.

На время госпитализации в отделение для детей с поражением ЦНС Ивано-Франковской областной детской больницы состояние ребенка тяжелое, что обусловлено неврологической патологией. Кожа и видимые слизистые оболочки без патологических изменений. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 80 в мин. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется, при аускультации перистальтика без изменений. Физиологические отправления не нарушены. Неврологический статус: сознание ясное, эмо-

ционально лабильный. Черепные нервы - амавроз, глазные щели и зрачки D=S, фотореакции сохранены, расходящееся содружественное косоглазие с паралитическим компонентом, носогубные складки симметричны, слух не нарушен, девиации языка не отмечается, глотание не нарушено. Активные и пассивные движения конечностей в полном объеме. Отмечается симметричный мышечный гипотонус конечностей. Сухожильные рефлексы высокие, без анизорефлексии. Патологические стопные симптомы отсутствуют; в позе Ромберга - неустойчив, пальценосовую пробу выполняет правильно. Ходит при поддержке. Поверхностная, глубокая и сложная чувствительность не нарушена. Менингеальные симптомы отсутствуют.

В клинической картине эпилептических припадков не наблюдалось, при рутинной электроэнцефалографии эпилептическая активность не зафиксирована.

Консультация офтальмолога - диагноз: расходящееся содружественное альтернирующее косоглазие с паралитическим компонентом. Амавроз.

Нейровизуализация - МР-признаки патологических изменений задних отделов обоих гемисфер головного мозга, что соответствует задней обратимой энцефалопатии: МР-томограммы демонстрируют картину вазогенного отека, характерного для данного состояния, которое, согласно с данными мировой литературы, является клинко-радиологическим синдромом. МР-ангиография также не выявила признаков окклюзии. (рис.1, 2).

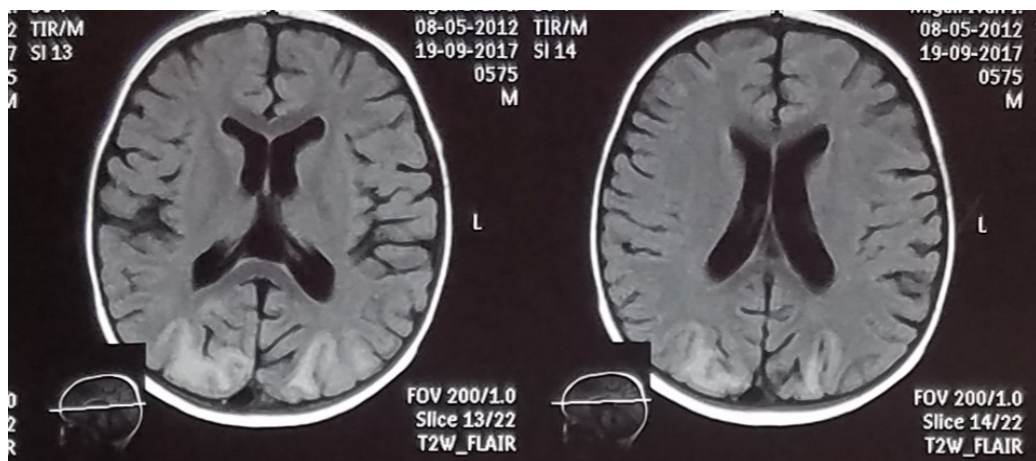


Рис. 1. МР-томограмма головного мозга пациента с ЗОЭ. Режим FLAIR

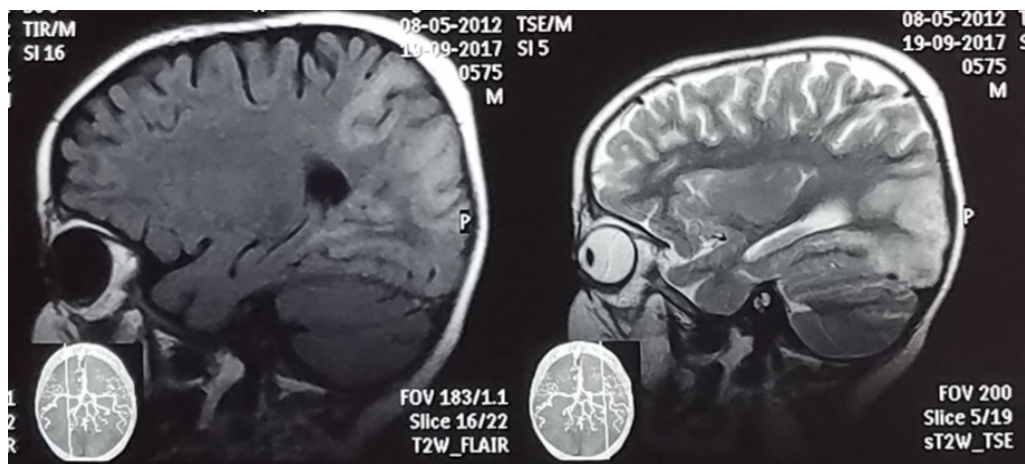


Рис. 2. МР-томограмма головного мозга пациента с ЗОЭ в режимах FLAIR и T2

Проведенное лечение (физиологический раствор, маннитол, лазикс, пирацетам, магнезии сульфат) дало значительное улучшение.

Катамнез составляет 1 год. В течение года повторных эпизодов не отмечалось. Функция зрения восстановилась. Однако в сентябре 2018 на фоне длительного лечения пневмонии у ребенка развился бактериальный эндокардит. Мальчик был госпитализирован в кардиологическое отделение. Несмотря на проводимое лечение, состояние прогрессивно ухудшалось, нарастали проявления сердечной недостаточности. Декомпенсация сердечной деятельности привела к смерти ребенка.

Выводы. Задняя обратимая энцефалопатия оценивается как потенциально опасное для жизни патологическое состояние, при отсутствии своевременного лечения может осложниться развитием массивного инфаркта головного мозга, что диктует необходимость своевременной диагностики заболевания [1,9,10]. Трудности диагностики, прежде всего, связаны с отсутствием исследований в этой области, сведений в литературе и недостаточным опытом в лечении детского контингента.

Материал, представленный в статье, обсуждался на XX Международной конференции «Мультимодальные аспекты возрастных особенностей профилактики и терапии цереброваскулярных заболеваний», состоявшейся 22-24 апреля 2018 г. (г. Трускавец, Украина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Копчак АА. Обратный церебральный вазоконстрикторный синдром: клиника, диагностика и лечение. Международный неврологический журнал. 2017. 6 (92): 77-83. doi: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111591
2. Marra A, Vargas M, Striano P et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypothesis. Med. Hypotheses. 2014 May;82(5):619-22. doi: 10.1016/j.mehy.2014.02.022.
3. Probert R, Saunders DE, Ganesan V. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: rare or underrecognized in children? Dev. Med. Child Neurol. 2013 Apr;55(4):385-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04433
4. Ducros A. L37. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome - distinction from CNS vasculitis. Presse Med. 2013 Apr. 42 (4 pt2): 602-04. doi: 10.1016/j.lpm.2013.01.037
5. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Lancet Neurol. 2012;11(10):906-17. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7
6. Bain J, Segal D, Amin R et al. Call-Fleming syndrome: headache in a 16-year-old girl. Pediatric Neurology. 2013 Aug; 49(2): 130 -33. doi: https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.005
7. Sheikh HU, Mathew PG Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: updates and new perspectives. Current Pain Headache Rep. 2014 May. 18:414. doi: https://doi.org/10.1007/s11916-014-0414-7
8. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. Arch Neurol. 2011; 68(8):1005-12. doi: 0.1001/archneurol.2011.68.
9. Singhal AB. Postpartum angiopathy with reversible posterior. Arch Neurol. 2004;61(3):411-416. doi:10.1001/archneur.61.3.411
10. Wolff V, Lauer V, Rouyer O et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. Stroke. 2011.

42(6): 1778-80. doi:https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.610915

SUMMARY

POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME IN CHILDREN (CASE REPORT)

¹Pityk M., ¹Liskevych I., ²Matiyash O.

Ivano-Frankivsk National Medical University, ¹Department of Neurology and Neurosurgery; ²Department of Pediatric Surgery, Ukraine

Posterior reversible encephalopathy is a rare clinical and radiological syndrome with a character type of change in the brain: vasogenic edema of the white matter, mainly in the occipital and parietal lobes, usually symmetric, which is a secondary manifestation of acute dysfunction of the posterior cerebrovascular system. The main pathophysiological mechanism of PRES is a violation of tone of cerebral vessels. Hyperactivity of sympathetic NS, oxidative stress, development of endothelial dysfunction, disorders of humoral homeostasis, particularly, interaction between a number of biochemical substances can trigger the last one. The main clinical manifestations are headache, disorders of consciousness (from somnolence to coma), visual disturbances (hemianopsia, scotoma, and cortical blindness), behavioral disorders, dizziness, nausea and vomiting, epileptic seizures. The article presents the description of clinical observation of the posterior reversible encephalopathy syndrome in a child verified by MRI-data.

Keywords: posterior reversible encephalopathy syndrome, cerebral segmental vasoconstriction, endothelial dysfunction.

РЕЗЮМЕ

ЗАДНЯЯ ОБРАТИМАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ДЕТЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Питык Н.И., ¹Лискевич И.И., ²Матияш О.Я.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, ¹кафедра неврологии и нейрохирургии; ²кафедра детской хирургии, Украина

Задняя обратимая энцефалопатия (ЗОЭ) – редкий клинико-радиологический синдром с характерным типом изменений головного мозга: вазогенный отек белого вещества, преимущественно в затылочных и теменных долях, обычно симметричный, который является вторичным проявлением острой дисфункции системы задней цереброваскулярной циркуляции при резких изменениях артериального давления. Основным патофизиологическим механизмом ЗОЭ является нарушение церебрального сосудистого тонуса, которое в большинстве случаев спровоцировано чрезмерной активацией симпатической нервной системы, оксидативным стрессом, развитием эндотелиальной дисфункции, нарушениями гуморального гомеостаза и взаимодействием ряда биохимических факторов (эстрогены, серотонин, оксид азота, простагландины). Основными клиническими проявлениями являются головная боль, расстройства сознания (от сомноленции до комы), частые зрительные нарушения (гемианопсия, скотомы, корковая слепота), пове-

денческие расстройства, головокружение, тошнота и рвота, эпилептические припадки. В статье представлено описание клинического наблюдения и МР-картины задней обратимой энцефалопатии у ребенка.

რეზიუმე

უკანა შექცევადი ენცეფალოპათია ბავშვებში (კლინიკური დაკვირვება)

¹ნ.პიტეიკი, ¹ი.ლისკევიჩი, ²ო.მატიიაში

ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის კათედრა, ²ბაეშეთა ქირურგიის კათედრა, უკრაინა

უკანა შექცევადი ენცეფალოპათია იშვიათი კლინიკურ-რადიოლოგიური სინდრომია, თავის ტვინის დამახასიათებელი ცვლილებების ტიპით: თეთრი ნივთიერების ვაზოგენური შეშუპება, უპირატესად - კეფის და თხემის წილებში, ჩვეულებრივ - სიმეტრიული,

რომელიც წარმოადგენს უკანა ცერებროვასკულური ცირკულაციის სისტემის მწვავე დისფუნქციის მეორად გამოვლინებას არტერიული წნევის მკვეთრი ცვლილებების დროს. უკანა შექცევადი ენცეფალოპათიის ძირითადი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი ცერებრული სისხლძარღვოვანი ტონუსის დარღვევაა, რაც შემთხვევათა უმეტესობაში პროვოცირებულია სიმპათიკური ნერვული სისტემის ჭარბი აქტივაციით, ოქსიდაციური სტრესით, ენდოთელური დისფუნქციით, ჰუმორული ჰომეოსტაზის დარღვევით, და რიგი ბიოქიმიური ფაქტორების (ესტროგენები, სეროტონინი, აზოტის ოქსიდი, პროსტაგლანდინები) ურთიერთქმედებით. ძირითად კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენს თავის ტვინი, ცნობიერების დარღვევა (სომნოლენციიდან კომამდე), ხშირი მხედველობითი დარღვევები (ჰემიანოპსია, სკოტომა, ქერქული სიბრმავე), ქცევითი დარღვევები, თავბრუსხვევა, გულისრევა და ღებინება, ეპილეფსიური გულყრები. სტატიაში მოცემულია ბავშვის შემთხვევა უკანა შექცევადი ენცეფალოპათიის კლინიკური დაკვირვების აღწერით და მაგნიტურ-რეზონანსული სურათით.

INVESTIGATION OF STRAINS OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM CHILDREN WITH RECURRENT TONSILLITIS

Kravets N., Klymnyuk S., Romanyuk L., Borak V., Mykhailyshyn H.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Microbiology, immunology and virology, Ukraine

Tonsillitis is an inflammation of the pharyngeal tonsils, which can affect other parts of the back of the throat, including adenoids and lingual tonsils. Chronic and recurrent tonsillitis associated with tonsillitis recurrence, which can greatly affect the quality of life of the patient [9,17]. Chronic nonspecific tonsillitis is an infectious-allergic disease with local manifestations in the form of a persistent inflammatory reaction of the tonsils, morphologically expressed by alteration, exudation and proliferation.

Chronic nonspecific tonsillitis is a multidisciplinary problem in clinical medicine and is important in the clinic of internal and pediatric diseases.

Among the causes of chronic infection and resistance to antibiotic treatment are the formation are the formation biofilms at bacterial respiratory infections of respiratory tract [2,11]. The etiological structure of infectious-inflammatory complications of adenoiditis is dominated by gram-positive microorganisms (90,6%), including Staphylococcus spp., Streptococcus spp., which usually occur in children aged 5 to 15 years, whereas viral tonsillitis is more common in young children [8,10]. Multiple studies have shown that the average prevalence of group A streptococcus carrier is 15.9% for school-age children and is a major cause of chronic tonsillitis for them [4]. According to the National Institutes of Health, about 65% of all microbial infections, 80% of all chronic infections are related to bacterial biofilms [12,13].

The biofilms should be understood to mean a living community of one or more species of bacteria attached closely to a biogenic or abiotic substrate and surrounded by a matrix that protects them from adverse physical, chemical and biological factors [5]. Biofilm infections do not respond well to standard antibiotic therapy, and their treatment is a serious problem in clinical practice [7]. Knowledge of the presence of a film-forming factor in bacteria is essential for the choice of optimal treatment and disease prevention.

The purpose of the study is to identify the ability to biofilm strains of staphylococcus on the surface of the epithelial tissue of the oropharynx, isolated from patients with recurrent tonsillitis.

Material and methods. Clinical strains of group A bacterium streptococcus obtained from the oropharynx of 22 children with recurrent tonsillitis at the age of 3-14 years were investigated (median - 8). The material was collected with a sterile cotton swab, followed by sowing on elective and selective nutrient media, which were incubated at 37°C for 24-48 hours. The identification of the microorganisms was carried out according to the characteristics given in Bergey's manual, also by means of the semi-automatic microbiological analyzer "Vitek-2". Studies of the biofilm-forming ability of the strains began with the study of the adhesion (adhesion) of the surface of the cover glass (18×18 mm) arranged in Petri dishes 40. Visual features of bacterial adhesion and formation of biofilm on 22 cover glass were carried out for 1, 2, 3 days. The planktonic culture was removed daily,

the cover glass with biofilm were washed twice with 10 ml phosphate buffer (pH 7,2), stained with 0,1% gentian violet solution, followed by fixation with 90% ethanol for general evaluation. The quality scores were evaluated in scores of 0 to 3, which were used after examination under a MICROMed light microscope with a CCD video camera, camcorder (5,0 MPix). In a three-day culture on 96-well plastic plates, the following ability to form biofilms was revealed. In 3 wells of each row of the plates was made 100 µl of inoculum of a certain strain of staphylococci containing 107 CFU/ml, after which the plates were incubated for 24 hours in a thermostat (37° C). After a day, planktonic culture was removed from all wells, the biofilms were washed twice with 10 ml phosphate buffer (pH 7,2), then stained with 0,1% gentian violet solution, and followed by fixing with 90% ethylene alcohol [1]. The degree of staphylococcus biofilm formation was determined by the optical density (OD) of Multiskan FC at a wavelength of 550 nm. The optical density (OD) of each strain was obtained as the arithmetic mean absorption of the three-well plat, and this value was compared with the mean absorption of the negative controls (ODC). The following classification was used to determine the biofilm formation ability: non-adherent [NA=OD≤ODC], weak adherent [WA=ODC<OD≤(2×ODC)],

moderate adherent [MA = (2×ODC)<OD≤(4×ODC)] and strong adherent [SA = (4×ODC)<OD] [3].

Statistical processing of the results was performed using Microsoft Office Excel 2010 software using non-parametric Mann-Whitney erytherapy, differences between different irradiation times of the studied strains were considered statistically significant at p<0,05.

Results and discussion. Work performed under the research theme “0119U000168 Monitoring of antibiotic-resistant strains in somatic and infectious pathology in persons of all ages ”

In a microbiological study of biomaterial, 22 strains of Streptococcus pyogenes of the genus Streptococcus were isolated and identified, 9 of them (40,9%) capable of biofilm formation. In the analysis of the biofilm of the latter revealed as individual groups of bacterial cells, and peculiar large conglomerates of them. Studies have shown an increase in the size of microbial complexes on the surface of the covering glass over three days of cultivation. Thus, for 1 (4,54%) strain, a strong film formation was found - more than 2 points; for 4 (18,18%) moderate film formation - up to 2 points; 4 strains (18,18%) - weak film formation and 13 strains (59,09%) (non-adherent) lack this ability (Fig. 1,2).

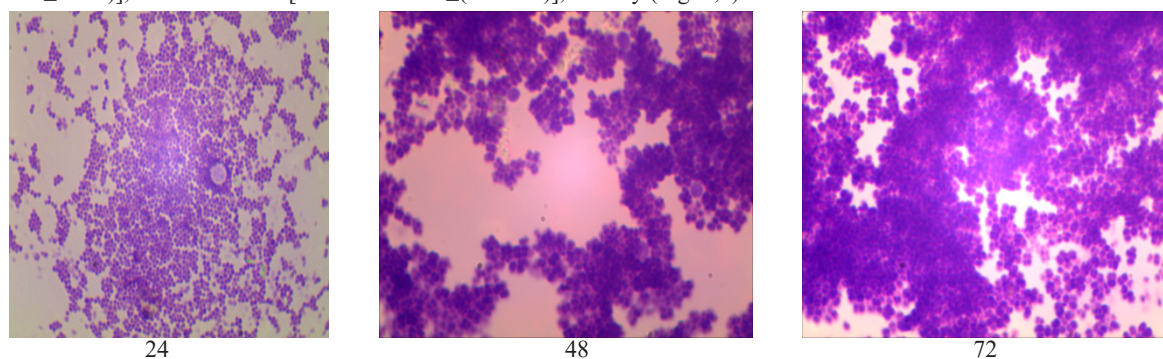


Fig. 1. Crystal violet stained light microscopic images of bacterial biofilms grown 24, 48, 72 hours

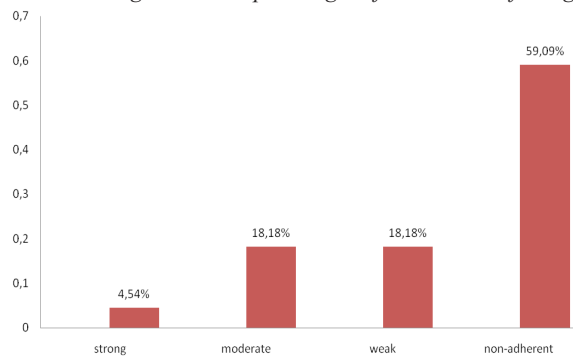


Fig. 2. Intensity of biofilm formation by strains of Streptococcus pyogenes

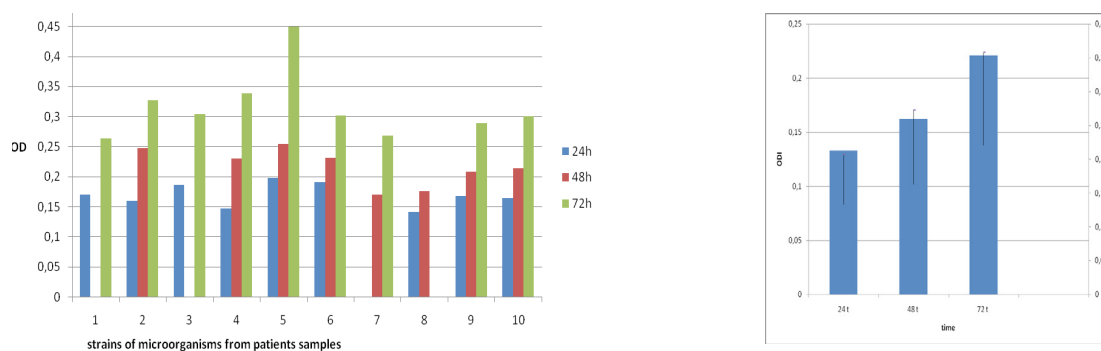


Fig. 3. Biofilm-forming ability of clinical strains of Streptococcus pyogenes

The ability to produce biofilms of isolated isolates in microtiter plate systems (96 well plates) over the three days of the experiment of the studied strains showed a tendency to increase the rate of OD (Fig. 3).

The level of biofilm formation on the first day (24 h) was $0,1407 < OD < 0,1971$, $p < 0,05$; $(0,1691 \pm 0,019)$. In the next stage of biofilm formation with *Streptococcus pyogenes* strains (48 h), an increase in the index was revealed: $0,1695 < OD < 0,2546$, $p < 0,05$; $(0,2159 \pm 0,029)$. With the continued cultivation of bacteria for 3 days, there was an increase in biofilm and 1-1.3 times increase in OD in confidence with the previous day $0,2635 < OD < 0,4492$, $p < 0,05$; $(0,3156 \pm 0,055)$.

The formation of a chronic inflammatory lesion in the tonsils and the development of tonsillogenic processes in the body occur as a result of long-term interaction of the infectious agent and the macroorganism, while the state of immunity plays an important role. In chronic tonsillitis, sensitization of the delayed type to the antigens of streptococcus and staphylococcus, that is, the microbes most often growing in the lacunae of the palatine tonsils, is observed. General nonspecific sensitization inhibits the immune response of the tonsils, and thus may affect the course of chronic tonsillitis. *Streptococcus pyogenes* is considered to be one of the most common pathogens that causes a wide range of infections and the most common is tonsillitis [14]. Association of β -hemolytic *Streptococcus* group A, *Staphylococcus* and Adenoviruses is dominant in the emergence of chronic tonsillitis, but most often the cause of this pathology is *Streptococcus*. The results show that in patients on the surface of the epithelium of the tonsils and adenoids, in which the antimicrobial agents caused temporary relief, bacteria were found capable of forming biofilms, which complicate the process of treatment [15] and cause relapses of infection. The studies are consistent with the result obtained in [18], which reported a high percentage of film-forming bacteria of about 75.9%, and the ability to form streptococci biofilm isolated from patients with chronic tonsillitis was confirmed [6] in another study about 70% of strains, using the 96-well culture method and bacterial classification by weak, moderate, or strong biofilm producers regulated by various factors, including biotype and growth medium [16]. The formation of biofilms of streptococci on the surface of the tonsils helps to increase cases of ineffective antibiotic therapy. The formation of biofilms by bacterial associations can increase antibacterial tolerance substances, promoting the exchange of genes between bacteria. According to the data obtained in this study, the presence of strong or moderate strains for the production of biofilm allows bacteria to adhere strongly to the tonsils. However, poor production or lack of this ability can be interpreted as the presence of a bacterium in a stress state, which made the biofilm weak or unable to produce it last. Biofilm formation can be considered one of the pathogenicity factors of microorganisms. The ability to form biofilms by strains of pathogens and opportunistic microorganisms, underlies the increase in antibiotic resistance-durability and resistance to disinfectants. The ability to film formation possess not all microorganisms. The ability to form biofilms is determined by a specific group of genes located in genom or plasmids. The structure of the biofilm is formed by the cells of the film-forming strain and the intercellular matrix. Cells form specific conglomerations in which contacts are made with the help of chemicals, mediators, usually usually low molecular weight - peptides. The intercellular matrix is represented by polysaccharides that cause the mucus viscosity of in which cellular groups concentrate. It is important to note that biofilm formation is this a multi-stage process. Given the

relevance of knowledge about the properties of biofilms to practical medicine, this requires further study.

Conclusions. Therefore, the ability of bacterial cells to form biofilms and their adhesive activity provides a selective advantage over planktonic species and is an important virulence factor that makes it possible to survive for a long time in humans body. The ability of adhesion and biofilm formation in isolated strains of *Streptococcus pyogenes* should be considered as an unfavorable prognostic factor in the course of infections on the surface of the respiratory mucosa. Of the 22 isolated strains identified as *Streptococcus pyogenes*, 9 (40,09%) were found to be biofilm-forming. Among them, 1 (4,54%) with strongly expressed biofilm-forming ability, 4 (18,18%) moderate; 4 strains (18,18%) with poor biofilm formation whereas 13 strains (59,09%) lack this ability. The degree of severity of the biofilm forming ability of the studied strains of streptococci isolated from patients with recurrent tonsillitis showed an increase in the optical density (OS) over three days of cultivation, with it fluctuating within $0,1407 < OD < 0,4492$, $p < 0,05$. Bacterial cells in the biofilm composition are characterized by high what level of pathogenicity, resistance to immune effectors and system and antibiotic resistance.

REFERENCES

1. Azeredo, J., Azevedo, N. F., Briandet, R., Cerca, N., Coenye, T. et al.: Critical review on biofilm methods. *Critical reviews in microbiology*, 2017, 43(3): 313 – 351.
2. Birosova, L., Kraková L., Panangallo, D., Nagyová K., Medvedova, A. and Mackulak, T.: Antibiotic resistant bacteria in biofilm from sewerage. *Proceedings of the 14th International conference on environmental science and technology*. Rhodes, Greece, 3-5 September, 2015.
3. Bruns, A., Hoffelner, H., Overmann, A.: Novel approach for high throughput cultivation assays and the isolation of planktonic bacteria. *J fems microbiology ecology*, 2003, 45(2): 161 – 171.
4. Charmaine, A.C. Lloyd, Swarna, E. Jacob, Thangam, M.: Pharyngeal carriage of group A streptococci in school children in Chennai. *Indian. J Med Res*, 2006, 124: 195 – 198.
5. Jesenak, M., Urbancikova, I., Banovcin, P.: Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention. *Nutrients*, 2017, 9(7): 779 – 791.
6. Kania, R.E., Lamers, G.E., Vonk, M.J., Huy, P.T., Hiemstra, P.S., Bloemberg, G.V., and Grote, J.J.: Demonstration of bacterial cells and glycocalyx in biofilms on human tonsils. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133: 115 – 121.
7. Le, K., Villaruz, A. E., Zheng, Y., Lei H., Fisher E. L., Thuan L., Nguyen, H. et al.: Role of Phenol-Soluble Modulins in *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation and infection of indwelling medical devices. *Journal of molecular biology*, 2019, 431(16): 3015 – 3027.
8. Mohammad, A.K. Al-Saadi, Lamees, A. Abdul-Lateef, Mostafa, A. Kareem: Detection of biofilm formation and effect of vinegar on biofilm of *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with tonsillitis. *International. Journal of PharmTech Research*, 2016, 9(9): 236 – 242
9. Muhamad Abu Bakar, Judy McKimm, Seraj Zohurul Haque, Md Anwarul Azim Majumderand Mainul Haque: Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 329 – 337.
10. Narjis, F. Ismael: "Vinegar" as Anti-bacterial Biofilm formed by *Streptococcus pyogenes* Isolated from Recurrent Tonsillitis Patients, *in vitro*. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 2013, 6(3): 191 – 197.

11. Nazzari, E., Torretta, S., Pignataro, L., Marchisio, P., Esposito, S.: Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(3): 421 – 429.
12. Nebu, Ph., Shanean, L., Bandara, Hmhn J., Laurence Walsh.: Polyphenol-rich cranberry extracts modulate virulence of *Streptococcus mutans* - *Candida albicans* biofilms implicated in the pathogenesis of early childhood caries. *J. Pediatric Dentistry*, 2019, 41(1): 56 – 62.
13. Pintucci, JP., Corno, S., Garotta, M.: Biofilms and infections of the upper respiratory tract. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(8): 683 – 690.
14. Richard, A. C., Brian, T. F.: Anatomical Evidence of Microbial Biofilms in Tonsillar Tissues A Possible Mechanism to Explain Chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(6): 634 – 636.
15. Römling, U., Balsalobre, C.: Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *Journal of Internal Medicine*, 2012, 272: 541 – 561.
16. Stepanovic, S., Cirkovic, I., Ranin L., Svabic-Vlahovic, M. Biofilm formation by *Salmonella* spp. and *Listeria monocytogenes* on plastic surface. *Lett in Appl Microbiol*, 2004, 38: 428 – 432.
17. Torretta, S., Lorenzo Drago, L., Marchisio, P., et al. Recurrences in chronic tonsillitis sustained by tonsillar biofilm-producing bacteria in children. Relationship with the grade of tonsillar hyperplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(2): 200 – 204.
18. Woo, J.H., Kim, S.T., Kang, I.L.G., Lee, J.H., Cha, H.E., and Kim, D.Y.: Comparison of tonsillar biofilms between patients with recurrent tonsillitis and a control group. *Acta Oto Laryngologica*, 2012, 132: 1115 – 1120.

SUMMARY

INVESTIGATION OF STRAINS OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM CHILDREN WITH RECURRENT TONSILLITIS

Kravets N., Klymnyuk S., Romanyuk L., Borak V., Mykhailyshyn H.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Microbiology, immunology and virology, Ukraine

Chronic and recurrent tonsillitis associated with tonsillitis recurrence, which can greatly affect the quality of life of the patient. Among the causes of chronic infection and resistance to antibiotic treatment are the formation of biofilms in the respiratory tract in respiratory infections. The purpose of the study is to identify the ability to biofilm strains of streptococci on the surface of the epithelial tissue of the oropharynx isolated from patients with recurrent tonsillitis.

Clinical strains of *Streptococcus* spp bacteria obtained from the oropharynx of 22 children with recurrent tonsillitis were investigated. The biofilm formation ability was studied by growing bacteria on 96-well plates.

It was found that 9 (40.09%) strains out of 22 had film-forming ability, among which 1 (4.54%) strains showed strong film-forming, 4 (18.18%) strains-moderate, 4 strain (18.18%) - weak film formation and in 13 strains (59.09%) this ability was absent.

Studies of the intensity of biofilm formation over three days of cultivation showed a tendency to increase the rate of optical density (OD) in the line: 0,1691±0,019 on the first day (24 h); 0,2159±0,029 in the second (48 h) and in the third - 0,3156±0,055.

The degree of severity of the film-forming ability of the studied strains of streptococci isolated from patients with recurrent tonsillitis showed an increase in the optical density (OD) over three days of cultivation, with it fluctuating within 0,1407<OD<0,4492, p<0,05. The ability of isolated strains of bacteria to biofilm formation complicates the treatment process and causes relapses of infection.

Keywords: biofilm, oropharynx, recurrent tonsillitis, streptococci, microtiter plate, young children.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Кравец Н.Я., Климнюк С.И., Романюк Л.Б., Борак В.П., Михайлышин Г.И.

ГВУЗ “Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины”

Целью исследования явилось определение способности к пленкообразованию штаммов стрептококков на поверхности эпителиальной ткани ротоглотки, выделенных у пациентов с рецидивирующим тонзиллитом.

Исследованы клинические штаммы бактерий *Streptococcus* spp., полученные из ротоглотки 22 детей с рецидивирующим тонзиллитом. Способность к образованию биопленки изучали путем выращивания бактерий на 96-луночных планшетах.

У 9 (40,09%) из 22 штаммов выявлена способность к пленкообразованию, среди них у 1 (4,54%) штамма - сильное пленкообразование, у 4 (18,18%) - умеренное, у 4 (18,18%) - слабое пленкообразование. У 13 (59,09%) штаммов эта способность отсутствовала. Исследования интенсивности образования биопленки за три дня культивирования выявили тенденцию к увеличению показателя оптической плотности (ОП) в линии: 0,1691±0,019 в первый день (24 ч); 0,2159±0,029 во второй (48 ч) и в третий день - 0,3156±0,055.

Степень выраженности пленкообразующей способности исследуемых штаммов стрептококков, выделенных у пациентов с рецидивирующим тонзиллитом, показала увеличение ОП в течение трех дней культивирования, причем она колебалась в пределах 0,1407<ОП<0,4492 (p<0,05). Способность изолированных штаммов бактерий к образованию биопленки усложняет процесс лечения и вызывает рецидивы инфекции.

რეზიუმე

რეკურენტული ტონზილიტის მქონე ბავშვებიდან გამოყოფილი მიკროორგანიზმების შტამების კვლევა

ნ.კრავცი, ს.კლიმნიუკი, ლ.რომანიუკი, ვ.ბორაკი, გ.მიხაილიშინი

ტერნოპოლის ი.გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტრეპტოკოკების შტამების აკუმულირებული უნარის განსაზღვრა მორეციდივ ტონზილიტის მქონე პაციენტებიდან გამო-

ყოფილი პირხახის ეპითელური ქსოვილის ზედაპირზე. გამოკვლეულია *Streptococcus spp*-ის კლინიკური შტამები, მიღებული მორეციდივე ტონზილიტის მქონე 22 ბავშვის პირხახიდან. ბიოაპის წარმოქმნის უნარი შესწავლილია ბაქტერიების ზრდით 96-ფოსოიან პლანშეტებზე.

აპკწარმოქმნის უნარის ხარისხის შეფასებისას

სტრეპტოკოკების შესწავლილ შტამებში გამოვლინდა ოპტიკური სიმკვრივის (ოს) მომატება კულტივირების პირველი სამი დღის განმავლობაში. აღნიშნული მანკენებელი მერყეობდა $0,1407 < \text{ოს} < 0,4492$ ფარგლებში ($p < 0,05$). ბაქტერიების იზოლირებული შტამების ბიოაპკწარმოქმნელი უნარი ართულებს მკურნალობის პროცესს და იწვევს ინფექციის რეციდივს.

THE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF ATOPIC DERMATITIS AND THE COMORBID CONDITIONS IN EARLY INFANCY

Petriashvili M., Jorjoliani L.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Atopic dermatitis represents the prevalent and earlier manifestation of atopy in children, which is distinguished by the diversity of clinical presentation, early onset, wide range of causal factors, the fast pace of chronicity of its acute forms and the acceleration in refractory versions towards therapy [10-12]. In 45% of children population the onset of the disease is identified under 6 months of age, in 60% - under a year, in 30% - from 1 to 3, and in 20% - above 5 years of age. The disease has the divergent clinical courses and its duration may range from several weeks to a number of years [1,15,13].

Atopic dermatitis is a multi-factorial disease with the polygenic type of inheritance. The central importance for the development of the disease is attached to the endogenic factors – the genetic predisposition, atopy and skin hyper-reactivity. The realization of genetic predisposition causing the atopic dermatitis is facilitated by the impact of environmental factors [10,14,16].

In the first year of life, the onset of atopic dermatitis, to great extent, is conditioned by food allergy, and the etiologically significant factors for the further exacerbation of the disease may be the daily living, epidermal, bacterial, viral and other allergens [9,15]. The development of the atopic dermatitis in the first year of life is associated with the allergy to cow's milk protein. The nature of nutrition sensitization is mainly related to the age of a child [2,6,18].

40-50% of children suffered from the atopic dermatitis are further developed the bronchial asthma, pollinosis and/or allergic rhino-conjunctivitis. Thus, atopic dermatitis is the first clinical manifestation of "atopic march" and the essential risk factor for developing the allergic rhinitis and bronchial asthma.

The aim of research was the study of peculiarities of clinical course of atopic dermatitis in the children of earlier age and the evaluation of their comorbid conditions.

Material and methods. The prospective study was conducted on the basis of JSC "Chachava Clinic". On the outpatient basis, the cohort of 68 patients, who had been developed the atopic dermatitis before the age of 2 years, were enrolled in the population to be studied.

The inclusion criteria for the research were as follows: the confirmed diagnosis of atopic dermatitis and the informed consent of patients' parents, and the exclusion criteria for the research were: the atopic course of disease; the acute somatic or infectious disease.

The diagnosis of atopic dermatitis was confirmed according to the criteria of Hanifin et Rajka (1980). The degree of severity of the disease was determined according to SCORAD-index, which implies the progress of cutaneous disorder and the objective symptoms of its clinical revelation (erythema – hyperemia, edema, elements of papules, cortexes, excoriations; lichenification; xeroderma), the evaluation of affected areas of the skin and the objective symptoms (pruritus, insomnia). The assessment of each clinical sign was conducted by the points from 0 to 3. The symptoms were evaluated on the areas of the skin, where they were exhibited to the maximum extent.

SCORAD – index was determined by the formula: $SCORAD = A/5 + 7 \times B/2 + C$, where A stands for the affected area of the skin in percentage, B- the total score of objective points, and C – the total score of subjective symptoms (pruritus, insomnia). The scores up to 20 points were evaluated as the mild course of atopic dermatitis, from 20 to 40 – the moderate course, and above 40 points – the severe clinical course of atopic dermatitis.

In recent years, for the purpose of raising the pediatricists' awareness of the allergy to cow's milk protein (CMPA) the clinical scale CoMiSS is applied by the leading specialists and experts worldwide, which represents the non - invasive method and assumes the great importance for the timely evaluation of cow's milk protein allergy (3,4). CoMiSS assessment scale takes into account the existence of skin, intestinal and respiratory symptoms. The parameters of CoMiSS (crying, foaming, feces, skin symptoms, urticarial, respiratory symptoms) were assessed by 6-point system with the total points from 0 to 33. The indicator of less than 12 excluded the existence of allergy to cows' milk protein, and more than 12 points indicated the supposed existence of the allergy to cows' milk protein. In order to evaluate the findings of CoMiSS research, 55 conditionally healthy children, without genetic susceptibility to atopy, were selected for the control group.

The statistical analysis of the findings was conducted applying the program packages of Microsoft Excel 2010 and SPSS/v15.

The cohort of 68 patients under the age of 2 years was studied. Among them 52,9% were girls and 47,1% - boys. 89,7% of the population to be studied represented the Georgian nationality. 47,1% of the patients was on breastfeeding and 52,9% - on artificial and mixed feeding.

According to the severity of the disease studied population suffered from atopic dermatitis were divided into three groups: following the SCORAD –index (15,8±4,3 points) the mild course of atopic dermatitis was identified in 16,2% of patients as the first group. In the first group the average age of the parents amounted to: 27,6±4,1- in mothers, 35,7±11,2 – in fathers. The harmful habits in the form of tobacco consuming were detected in 9,2% on fathers' side. According to antenatal period pathological pregnancy were detected in all patients. Among the complications of pregnancy the following prevailed: anemia (90,9%), the risk to miscarriage (63,4%) and vomiting during pregnancy (45,5%). The genetic predisposition of allergic pathology was identified in 70% of cases, mostly on the maternal side. The most part of neonates were breastfed in the delivery room. 54,5% of infants of this group were on breast feeding: a half of them during 6 months and the other half – up to a year. 12,3% of patients were developed atopic dermatitis during the neonatal period, 27,2% under the age of 6 months, and 60,5% at the age of a year. According to the anamnesis the onset of atopic dermatitis was linked to the early artificial feeding (27,3%), maternal nutrition by predominantly dairy products (45,5%) and the start of consuming the additional feeding (27,2%). The mild course of disease was characterized by xerodermia, mild erythema, insignificant exudation in the form of certain elements of papules on the extensor surfaces of the elbows and buttocks. In the period of exacerbation of the disease the level of eosinophils counted up 6,9±2,4, and the total serum IgE concentration equaled to 42,7±4,3 IU/ml.

According to the data of SCORAD – index (32,7±5,7 points) the second group consisted of the patients with the moderate course of atopic dermatitis (63,2%). The average age of the parents in this group was: 29,4±6,6 in mothers; and 33,2±4,1 - in fathers. The harmful habits in the form of tobacco consuming was detected in 10,4 % of mothers, and 24% on the fathers' side. 38% of patients have siblings, the half of which suffered from allergic diseases. The genetically predisposed allergic anamnesis were constituted on mother's side in 71,8% of the studied population and in 31,2% of cases on both of the parents' side. The allergic revelation during pregnancy were identified in 35% of cases, the treatment was administered to 31% and 24% of pregnant women were required to be on the hypoallergenic diet. In most of the cases there were identified the pathologic pregnancy: anemia was identified in 76,7% of the studied population, vomiting – in 44,2%, using antibiotics – in 48,8% during pregnancy.

48,8% of infants enrolled in this group were on the natural nutrition. According to the anamnesis, the provocative factor for atopic dermatitis was constituted to be the artificial feeding (44,2%), the exceeded consumption of dairy products by mothers during pregnancy (32,6%) and the intake of additional food (14,0). 14,0% of the patients of the second group were developed the atopic dermatitis during the neonatal period, 79% - under the age of 6 months and 7,0% after the age of 1 year.

The moderate course of the disease was characterized by the skin hyperemia, papules- like rashes, slight exudation, a few areas of lichenification and excoriation over the extensor surfaces of elbows and knees with moderate or strong pruritus. In the first year of life the meteorism/colic were detected in 82% of patients, constipation in 35,6%, and in 12% of cases the anorexia and sleep disorders were identified. During the moderate course of atopic dermatitis the level of eosinophils counted up 6,3±1,4, and the total serum IgE concentration equaled to 39,2±4,5 IU/ml.

According to the data of SCORAD-index (51,1±9,2 points) the third group consisted of 20,6% of the patients with the severe

course of atopic dermatitis. The average age of parents in the third group was: 28,9±5,1- in mothers; and 30,4±3,6 in fathers. The harmful habits in the form of tobacco consuming were detected in 64% on the fathers' side. The genetically predisposed allergic anamnesis was constituted in all the patients of this group: on both of the parents' side in 50% of cases, and in the rest of the cases - on the mother's side. In the third group 52% of patients have siblings, 100% of which suffer from various allergic diseases. The allergic manifestation during pregnancy was identified in 26% of cases, the treatment was administered to 21% and 8% of the pregnant women were required to be on the hypoallergenic diet. In terms of the complications during pregnancy it is worth noting, that anemia was detected in all the cases, gestational diabetes in 28,8% of cases, the overweight – in 50% and 57,15% had been conducted the antibiotic therapy. 35,7% of infants of this group were on natural nutrition. In most cases (42,8%) the onset of the disease were identified under the age of 3 months, in the rest of the cases up to the age of 6 months.

The severe course of disease was characterized by the existence of broad areas of xerodermia, the florid exudation and excoriation, the areas of lichenification, which are more fully developed on the extensor surfaces of the elbows and knees and florid pruritus. The periods of exacerbation were detected once per 1 –1,5 month and was mainly associated with the food allergens. Foaming and colic were detected in 100% of cases. During the severe course of atopic dermatitis the level of eosinophils did not significantly diverge from the data of other groups (6,3±1,70) and the total serum IgE concentration was higher, to some extent, and equaled to 57,1±43,6 IU/ml.

The study of anamnesis of exogenous factors provoking the atopic dermatitis in the earlier age revealed, that in most cases the trigger of the disease was related to foods (185,3%), and cow's milk (41,2%); the care products (27,9%), medicines (17,6%) and epidermal allergens were represented by a smaller share. In some instances the pollen (5,9%) and house dust mites (4,4%) played the role of causal factor. In 10 of the cases the trigger of disease could not be established (Fig. 1).

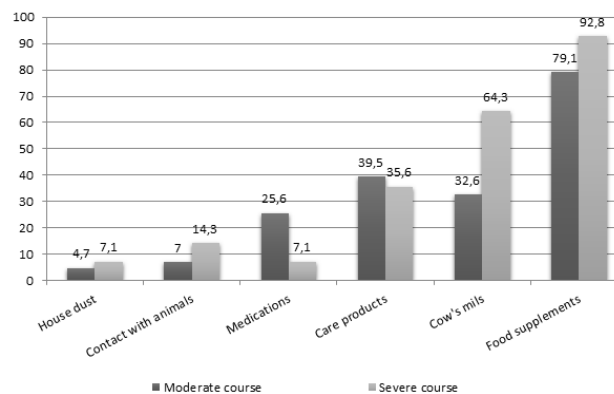


Fig. 1. The provocative factors for atopic dermatitis

Following the emerged findings cow's milk (the second group – 32,6%, the third group – 64,3%), nutrition and food supplements (the second group – 79,1%, the third group – 92,80%), the care products and medications performed the key role in developing the atopic dermatitis. As regards the medicines, the acute allergic inflammation of the skin was identified as a result of using antibiotics, sulfanilamides, vitamins and non-steroidal anti-inflammatory hormones.

The clinical symptoms of the moderate and severe course of atopic dermatitis are represented on Table 1.

Table 1. The clinical symptoms of atopic dermatitis

Clinical symptoms of atopic dermatitis	Moderate course		Severe course		χ^2	P
	n	%	n	%		
pruritus	18	41,9	13	92,9	9.112	0.003
Xerosis	33	76,7	13	92,9	0.878	0.349
Morphological elements of the body	34	79,1	10	71,4	0.051	0.821
Morphological elements of the extensor surfaces	3	7,0	4	28,6	2.787	0.095
Papules-vesicles	27	62,8	8	57,1	0.004	0.952
Exudation	10	23,3	6	42,8	1.156	0.283
Skin fissures behind ears	3	7,0	4	28,6	2.787	0.095

In case of the severe course of atopic dermatitis the pruritus was intensively florid ($\chi^2 - 9.112$, $P-0.003$); in terms of the other clinical symptoms of atopic dermatitis the significant divergence between the groups were not revealed.

The comorbid conditions were identified in the patients of both groups (Fig. 2).

In terms of comorbid allergic pathology the quantitative indicators of rhinitis (42,9%), conjunctivitis (57,15), urticarial (50,0%) and allergic gastritis in the patients with the severe course of atopic dermatitis almost twice outnumbered the data about the patients of the second group, the drug allergy prevailed during the moderate course of the disease, and the data about food allergy was almost equal in the groups to be compared. As regards the multi-factorial wheezing, it was detected only in the cases of severe course (28,6%).

In respect of the co-existing somatic diseases during the se-

vere course of atopic dermatitis, the attention was focused on the gastroenterological disorders: colic (28,6%), constipation (14,3%) and foaming (14,3%); CNS pathologies were revealed in 13,2% of cases, frequent respirations were detected in 57,1%, chronic bronchitis – in 28,6%, and tonsillitis – in 28,6%. In the second group the pathology of digestive system was noticeable: colic (37,2%), constipation (14,0%) and foaming (23,3%); frequent respirations (37,2%) and bronchitis (11,6%).

In order to evaluate the existence of allergy to cow's milk proteins (CMPA), there was used CoMiSS clinical scale. CoMiSS research was conducted on all the patients (68 children) suffered from atopic dermatitis and the control group (55 infants). The majority of children with the severe course of atopic dermatitis (64,3%) had more than 12 points, which was not revealed in any case of the control group. The data of CoMiSS are represented on Table 2 according to the severity of the disease.

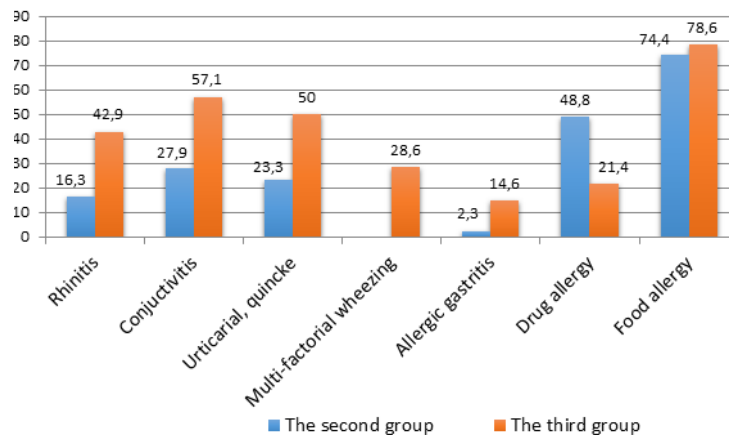


Fig. 2. Comorbid conditions in the infants suffered from atopic dermatitis

Table 2. The data of CoMiSS in the studied cohort

Clinical parameters of CoMiSS	Atopic dermatitis				Control group (n=55)
	Mild	Moderate	Severe	Summary	
crying	2.5 ± 0.8	2,0±0,8	1.7 ± 1.2	2,1 ±0,9	1,5 ±0,9
foaming	1.3±0,7	0,8±0,6	0,9± 1.0	0,9±0,7	0,3±0,6
feces (Bristol scale)	2.2±0.9	1,5±1.0	1,9 ±1,0	1,6±1,1	1,2±0,7
skin symptoms	2.4±0.6	1.9 ± 0.8	3.6 ± 1.0	2,2±1,2	0,1 ±0,4
urticarial	-	0.6 ± 1.7	2.1 ±2,9	1,1±2,3	-
respiratory symptoms	-	0,4 ±0,7	1.3 ±0,9	0,6±0,9	0,5 ±0,8
The total points	7.7±3.0	7,3 ± 3.9	11.3 ± 5.0	8,4±4,8	3,6±1,8

As a result of analysis of the clinical symptoms characteristic to the allergy to cow's milk protein it was revealed, that in the children suffered from atopic dermatitis the total points of CoMiSS (8,42±4,8) 2,5 times exceeded that of the control group (3,6±1,8). At the same time, compared to the respiratory symptoms the skin and gastrointestinal symptoms prevailed. The use of CoMiSS assumes the great importance in terms of timely revelation of the allergy to cow's milk proteins in the children of earlier age, that allows the invasive methods of study to be less applied

Hence, the genetic predisposition (mainly on the mother's side) represents the reliable endogenous factor in the genesis of atopic dermatitis. According to the findings the early onset of atopic dermatitis can be considered as the predictive criteria for the severe course of disease. The severity of disease is correlated with the functional disorders of gastro-intestinal tract. Against the background of genetic susceptibility the frequency of comorbid conditions is plausibly high. The CoMiSS non-invasive tool applied in the study improves the opportunities of timely diagnosis of allergy to cow's milk protein in the infants of earlier age and facilitates the selection of patients for making the differential diagnosis.

REFERENCES

1. Дудникова Э.В., Кобзева Н.Н., Приходская Е.С., Беседина Е.А., Педченко Е.Г. особенности клинического течения атопического дерматита у детей раннего возраста. // Медицинский вестник Юга России. 2013;(3):44-47.
2. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С.. Взаимосвязь профиля сенсибилизации к белкам коровьего молока с тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста. // Педиатрия. 2018; 97 (2): 33-38.
3. CoMiSS – инструмент, позволяющий повысить осведомленность о симптомах аллергии на белок коровьего молока и оценить их эволюцию // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 1. С. 112.
4. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Гастроинтестинальные проявления аллергии на белок коровьего молока у детей // Медицинский совет. 2014. № 1. С. 28–34.
5. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Кубанова А. А., Ильина Н. И., Курбачёва О. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. // Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 279–294.
6. Шуматова Т.А., С.Н. Шишацкая, Е.С. Зернова, А.Н. , Э.Ю. Катенкова Н.Г. Приходченко Л.А. Григорян С.В. Совершенство диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста. // Оригинальные исследования ТМЖ, 2016, № 4, 19-22.
7. Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, Abramson MJ, Allen KJ, Erbas B, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. // *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:30–37.
8. Ćosićkić A, Skokić F, Selimović A, Mulić M, Suljendić S, Dedić N, Sabitović D, Džafić F. Development of Respiratory Allergies, Asthma and Allergic Rhinitis in Children with Atopic Dermatitis. // *Acta Clin Croat.* 2017 Jun;56(2):308-317.
9. Dharma C, Lefebvre DL, Tran MM, Lou WYW, Subbarao P, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Sears MR. CHILD Study investigators. Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases. // *Clin Exp Allergy.* 2018 Jan;48(1):48-59.
10. Garg N, Silverberg JI. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. // *Clin Dermatol.* 2015 May-Jun;33(3):281-8.
11. Gupta D. Atopic Dermatitis: A Common Pediatric Condition and Its Evolution in Adulthood. // *Med Clin North Am.* 2015 Nov;99(6):1269-85.
12. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. // *BMC Pediatr.* 2016;16:133.
13. Just J, Deslandes-Boutmy E, Amat F, Desseaux K, Nemni A, Bourrat E, et al. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. // *Pediatr Allergy Immunol.* 2014. Nov;25(7):668-73.
14. Sarkar R, Narang I. Childhood atopic dermatitis-An Indian perspective. // *Pediatr Dermatol.* 2018 Sep;35(5):e330-e331
15. Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, et al. Environmental factors associated with childhood eczema: findings from a national web-based survey. // *Allergol Int.* 2016;65(4):420-424.
16. Schnopp C., Mempel M. Atopic dermatitis in children. New aspects // *Hautarzt.* 2015; 66 (4): 245–251.
17. Taniuchi S, Soejima K, Hatano Y, Takahashi M, Minami H. Dual Factors May Be Necessary for Development of Atopic March in Early Infancy. // *J Nippon Med Sch.* 2018; 85(1):2-10.
18. Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Williams HC et al. Early aggressive intervention for infantile atopic dermatitis to prevent development of food allergy: a multicenter investigator-blinded, randomized, parallel group controlled trial (PACI Study)-protocol for a randomized controlled trial. // *Clin Transl Allergy.* 2018 Nov 23;8:47.

SUMMARY

THE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF ATOPIC DERMATITIS AND THE COMORBID CONDITIONS IN EARLY INFANCY

Petriashvili M., Jorjoliani L.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Atopic dermatitis represents one of the most prevalent manifestations of atopy in children, which is distinguished by the early onset and high frequency of chronicity. The aim of this study was to study the clinical features of atopic dermatitis in early childhood and to evaluate comorbid conditions.

The prospective research was conducted to study the cohort of 68 patients, who were developed the atopic dermatitis under 2 years of age. It was revealed, that the age of onset of the disease and the clinical severity was determined by the genetic predisposition on the mother's side.

According to the clinical severity of the disease there were revealed the series of peculiarities especially in the case of moderate course: the high frequency of comorbid allergic pathology (rhinitis, conjunctivitis, urticaria, allergic gastritis) and the co-existing gastroenterological disorders (colic, constipation and foaming).

The use of CoMiSS as a non-invasive tool assumes the great importance in respect of making timely diagnosis of the allergy to cow's milk protein.

Keywords: atopic dermatitis, early childhood, endogen factors.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Петриашвили М.Д., Жоржолани Л.Д.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью исследования явилось определение клинических особенностей атопического дерматита у детей раннего возраста, оценка коморбидных состояний и значение диагностических тестов для выявления аллергии.

Проведено проспективное исследование 68 детей с атопическим дерматитом в возрасте до 2 лет. Тяжесть заболевания определялась посредством индекса SCORAD, оценка аллергических симптомов - с использованием шкалы CoMISS.

Установлено, что возраст проявления и клиническая тяжесть заболевания определяются наследственной предрасположенностью с материнской стороны в 70-100% случаев в зависимости от тяжести заболевания.

При средней и тяжелой форме атопического дерматита выявлена высокая частота коморбидной аллергопатологии (ринит - 42,9%, конъюнктивит - 57,1%, крапивница - 50%) и связанных с ней гастроэнтерологических расстройств (колики - 28,6%, запоры - 14,3%, срыгивание - 14,3%).

При тяжелом течении атопического дерматита у 64,3% детей отмечался повышенный балл по шкале CoMISS (>12) в 2,5 раза превышающий показатель в контрольной группе - 8,42±4,8 против 3,6±1,8.

Доказана значимость использования SCORAD индекса и шкалы CoMISS для своевременной диагностики аллергии у детей раннего возраста.

რეზიუმე

ატოპიური დერმატიტის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებები და კომორბიდული მდგომარეობები ადრეული ასაკის ბავშვებში

მ.პეტრიაშვილი, ლ.ჯორჯოლიანი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადრეული ასაკის ბავშვებში ატოპიური დერმატიტის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებების შესწავლა, კომორბიდული მდგომარეობების შეფასება და დიაგნოსტიკური ტესტების მნიშვნელობის დადგენა ალერგიის გამოვლენისათვის.

პროსპექტული კვლევით შესწავლილი იყო 68 პაციენტი, რომელთაც ატოპიური დერმატიტი განუვითარდათ 2 წლამდე ასაკში. დაავადების სიმძიმე განისაზღვრა SCORAD-ინდექსის გამოყენებით და ალერგიის სიმპტომების COMISS-ის სკალით შეფასებით.

გამოვლინდა, რომ დაავადების დებიუტის ასაკს და კლინიკურ სიმძიმეს განსაზღვრავს მემკვიდრული განწყობა დედის მხრიდან (70-100%). ატოპიურ დერმატიტის საშუალო და მძიმე მიმდინარეობის შემთხვევაში გამოვლინდა კომორბიდული ალერგოპათოლოგიის (რინიტი - 42,9%, კონიუნქტიტი - 57,1%, ურტიკარია - 50%) და გასტროენტეროლოგიური დარღვევების (კოლიკა - 28,6%, ყაბზობა - 14,3%, და ამოქაფება - 14,3%) მაღალი სიხშირე. ატოპიური დერმატიტის მძიმე მიმდინარეობის მქონე 64,3% 2 წლამდე ასაკის პაციენტში აღინიშნებოდა CoMISS-ის სკალით >12 ქულა - ჯამური რაოდენობა (8,42±4,8) 2,5-ჯერ მეტი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (3,6±1,8).

დადგენილია SCORAD ინდექსის და CoMISS-ის კლინიკური სკალის გამოყენების მნიშვნელობა ადრეული ასაკის ბავშვებში ალერგიის დროული დიაგნოსტიკისათვის.

РОЛЬ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Редько И.И., Чакмазова Е.Н.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина

За последние десятилетия в Украине отмечается рост факторов риска нарушения здоровья, заболеваемости и инвалидизации у детей [2,3]. Решением данной проблемы является организация постоянного контроля за состоянием здоровья детей, в первую очередь, врачами первичного звена. По данным литературы, отмечается тенденция к увеличению патологии эндокринной системы у детей. Так, в Украине распространенность заболеваний эндокринной системы у детей в возрасте 0-17 лет составляет 4,3%, в Российской Федерации - 3,7% [3,4,6,9].

Наиболее значимыми эндокринными заболеваниями у детей являются ожирение, сахарный диабет, патология щито-

видной железы, нарушение роста и полового развития [7-9]. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2018 год, свыше 41 млн. пациентов в возрасте от 0 до 5 лет имеют избыточный вес или ожирение [7, 8]. За последние 25 лет в Украине вдвое увеличилась распространенность ожирения у детей и подростков в возрасте до 14 лет. Именно ожирение в детском возрасте является предиктором развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, жировой болезни печени, болезней опорно-двигательного аппарата, поликистоза яичников в старшем возрасте, заболеваемость и распространенность которых, соответственно, увеличивается [1,2]. Несмотря на

общую мировую тенденцию к увеличению частоты заболеваний щитовидной железы у детей, в Украине показатели заболеваемости и распространенности этой патологии не меняются, хотя и лидируют в общей структуре эндокринной патологии, что, возможно, вызвано невоевременной диагностикой [2,3].

Эндокринная патология в детском возрасте в большинстве случаев имеет тяжелое и хроническое течение, вызывает поражение многих органов и систем, нарушение физического, полового и психомоторного развития ребенка, вносит нежелательные коррективы в режим его жизни и питания [1,4,6]. Стратегия преодоления эндокринных заболеваний во всем мире предусматривает как введение профилактических программ, так и повышение качества оказания медицинской помощи. Ответственность за внедрение таких профилактических программ лежит, в первую очередь, на врачах первичного звена. В обзорах литературы эндокринная патология у детей освещается в разрезе отдельных нозологических форм, в основном для детских эндокринологов. На современном этапе возрастает роль врача общей практики в первичной диагностике эндокринной патологии у детей в связи с недостаточной обеспеченностью детскими эндокринологами и недоступностью своевременной специализированной консультации. Так, обеспеченность детскими эндокринологами в Украине составляет 0,4 на 10000 населения [3]. Решение вопроса ранней диагностики эндокринных заболеваний у детей требует междисциплинарного подхода, так как с данной патологией приходится сталкиваться не только детским эндокринологам, но и врачам других специальностей, в первую очередь, педиатрам, семейным врачам, хирургам, гинекологам, генетикам, окулистам, невропатологам.

Врач первичного звена должен вовремя распознавать эндокринную патологию у детей и направлять на необходимое дообследование. На этапе первичного звена семейный врач должен не только выявлять, но и лечить неосложненные формы эндокринных заболеваний у детей.

Цель исследования – определить частоту выявления наиболее распространенных эндокринных заболеваний у детей и своевременность их направления к детскому эндокринологу врачами первичного звена.

Новизна проведенного исследования заключается в междисциплинарном подходе к раннему выявлению наиболее распространенных эндокринных заболеваний у детей на этапе первичного звена.

Материал и методы. Для реализации цели на базе кафедры педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии в условиях детских амбулаторий г. Запорожья проконсультированы и обследованы дети в возрасте от 0 до 18 лет (n= 4273) в период с 2014 по 2018 гг. включительно. Консультативное обследование проводилось сотрудниками курса амбулаторной педиатрии кафедры совместно с детским эндокринологом. Среди консультированных детей были больные с разной соматической патологией и практически здоровые дети. Критерием исключения из обследования был сахарный диабет 1 типа.

Обследование всех детей на наличие эндокринной патологии и подтверждение диагноза проводили на основании рекомендаций ВОЗ и клинических протоколов МЗ Украины по оказанию медицинской помощи детям по специальности «Детская эндокринология».

При обследовании детей на наличие эндокринной патологии, в первую очередь, обращали внимание на откло-

нения в соматическом и половом развитии. Оценивали состояние кожи: наличие сухости, повышенной пигментации, стрий, особенности распределения подкожно-жировой клетчатки, характер оволосения, а также состояние зубов, ногтей, волос. Всем детям проводили оценку физического развития с помощью антропометрии с определением массы тела, роста или длины тела, индекса массы тела, оценивали соотношение окружности талии к окружности бедер.

Для оценки состояния щитовидной железы использовалась методика пальпации и визуальная оценка размеров щитовидной железы. При увеличении щитовидной железы регистрировался синдром «толстой шеи», который оценивали по 5-ступенчатой шкале: I степень характеризуется увеличением перешейка, заметным при глотании, II степень – увеличением перешейка и долей, III степень – визуализируется «толстая шея», IV степень – выраженное увеличение щитовидной железы с резким изменением конфигурации шей, V степень – зоб достигает огромных размеров. Классификацию размеров зоба проводили согласно рекомендациям ВОЗ: 0 степень – зоба нет, I степень – размеры зоба больше дистальной фаланги большого пальца обследуемого, зоб пальпируется, но не визуализируется, II степень – зоб пальпируется и визуализируется.

Оценку полового развития у мальчиков проводили по Таннеру: рост волос на лице, в подмышечных областях, на лобке; состояние внешних гениталий. Оценка полового развития у девочек проводилась также по Таннеру: рост волос в подмышечных областях, на лобке, развитие молочных желез, менструальная функция. Далее проводили объективное исследование всех органов и систем как при обычном осмотре.

Результаты и их обсуждение. Среди общего количества проконсультированных и обследованных детей эндокринная патология выявлена у 1567 (36,7%). Диагноз эндокринопатии, как основной, подтвержден у 940 (59,9%) детей, как сопутствующий – у 627 (40,1%). Впервые эндокринная патология выявлена у 470 (29,9%) детей.

На основании полученных данных установлено, что среди эндокринной патологии I место по частоте выявления занимает ожирение – 626 (39,9%) детей; II – патология щитовидной железы – 571 (36,4%); III – нарушение роста – 287 (18,3%); IV – нарушение полового развития – 116 (7,4%) детей. По данным ВОЗ, показатели детского и подросткового ожирения во всем мире увеличились с менее чем 1% в 1975 году до почти 6% среди девочек и 8% среди мальчиков в 2016 году. Совокупная численность ожирения увеличилась в глобальном масштабе более чем в 10 раз: с 11 миллионов в 1975 году до 124 миллионов в 2016 году. Второе место по распространенности среди всех эндокринопатий принадлежит патологии щитовидной железы: аутоиммунные заболевания встречаются у 0,1- 1,2% детского населения планеты. Распространенность диффузного нетоксического зоба составляет от 30 до 40%. Задержка полового развития отмечается у 0,6-2,0% детей в европейской популяции. У 0,1% подростков в основе задержки полового созревания лежит патология гипоталамо-гипофизарной системы. Патология роста у детей напрямую зависит от социально-экономического развития страны и составляет от 0,2 до 5%. Частота выявления эндокринной патологии у детей представлена в таблице.

Таблица. Показатели эндокринной патологии у детей

Нозологические формы	Абс.	%
Ожирение	626	39,9
Патология щитовидной железы:	571	36,4
Диффузный нетоксический зоб I-II ст.	236	15,1
Узловой нетоксический зоб	74	4,7
Врожденный гипотиреоз	51	3,3
Аутоиммунный тиреоидит	210	13,4
Нарушение роста:	287	18,3
Задержка	117	7,5
Субнанизм	87	5,5
Нанизм	33	2,1
Гигантизм	50	3,2
Нарушение полового развития:	116	7,4
Задержка полового развития	87	5,5
Преждевременное половое развитие	29	1,8

Самый низкий уровень верификации диагноза отмечен при патологии щитовидной железы. У детей в возрасте 7-14 лет аутоиммунный тиреоидит впервые диагностирован у 210 (100%) детей. Установлен низкий уровень верификации диагноза диффузного нетоксического зоба I-II ст. у детей в возрасте 6-12 лет, данная патология диагностирована впервые у 118 (50,0%). Все случаи врожденного гипотиреоза диагностированы при скрининг-исследовании на этапе родильных домов. Впервые выявленных случаев врожденного гипотиреоза на этапе первичного звена не установлено. Низкий уровень верификации патологии щитовидной железы связан с отсутствием при объективном обследовании детей пальпации щитовидной железы врачами первичного звена, а так же отсутствием целевого осмотра шеи с выявлением синдрома «толстой шеи». Дефект обследования отмечается и среди детских эндокринологов, особенно при осмотре ребенка перед поступлением в школу.

На основании полученных данных установлен низкий уровень верификации диагноза ожирения у детей во всех возрастных группах с высоким процентом впервые установленного диагноза - 396 (63,2%) детей. Кроме того, нами получены данные, что у мальчиков в возрасте от 11 до 15 лет ожирение выявляется чаще - 118 (18,8%), чем у девочек - 87 (13,8%), а в возрасте от 6 до 11 лет ожирение встречается с одинаковой частотой, в возрасте от 3 до 6 лет преобладают девочки - 47, мальчики - 30.

Данный факт свидетельствует об отсутствии обязательного антропометрического обследования детей в целевых группах согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Установлено, что в картах амбулаторного наблюдения у 179 (47,8%) детей с ожирением вообще отсутствуют данные об индексе массы тела, что свидетельствует об отсутствии оценки данного показателя врачами первичного звена при осмотре детей. Анализ показателя соотношения окружности талии к бедрам у детей с выявленным ожирением врачами первичного звена составил всего 19% (44 пациента), что привело к несвоевременной диагностике у этих детей абдоминального синдрома, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Что, в свою очередь, повлекло проведение неадекватной и несвоевременной терапии.

Нарушение роста у детей занимает ведущее место среди эндокринной патологии. В структуре нарушений роста преобладает задержка роста, которая была диагностирована у 237 (82,6%) детей в возрасте 3-18 лет. Отмечено отсутствие верификации диагноза задержки роста у 117 детей, у кото-

рых диагноз был установлен впервые. У 35 (40,2%) детей, из них 22 мальчика и 13 девочек с субнанизмом диагноз впервые установлен в возрасте старше 11 лет, что в дальнейшем при лечении и наблюдении у детского эндокринолога уменьшило шансы этих детей достичь прогнозируемого роста. Так, у 4 мальчиков и 2 девочек, средний возраст которых составил $14,2 \pm 0,8$ года, на момент постановки диагноза зоны роста, по данным рентгенографии кистей рук, были закрыты и, соответственно, лечение этих пациентов было нецелесообразным. Среди 33 детей с нанизмом, которые планоно наблюдались у детского эндокринолога, 2 мальчикам диагноз впервые установлен в возрасте старше 8 лет. В обоих случаях обращает на себя внимание тот факт, что сами родители обратились к врачу с жалобами на задержку роста у детей. Таким образом, большой процент впервые выявленных случаев задержки роста указывает на отсутствие антропометрических измерений у детей врачами первичного звена.

Особое значение для врача первичного звена при осмотре ребенка имеет оценка полового развития, которая должна проводиться у детей ежегодно. В нашем исследовании среди случаев нарушения полового развития его задержка преобладала у 87 (75,0%) детей. Задержка полового развития может приводить к задержке роста. До периода полового развития ведущим фактором роста является гормон роста. С момента полового развития главная роль принадлежит половым гормонам, соответственно, задержка полового развития может приводить к задержке роста в подростковом периоде. В данном исследовании врачами первичного звена отсутствие оценки полового развития выявлено у 76 (65,0%) детей в возрасте 11-12 лет, и, как следствие, несвоевременно диагностирована задержка полового развития при консультации детским эндокринологом. У 53 (60,9%) детей задержка полового развития носила конституциональный характер. Выявлено также 5 случаев (3 мальчика и 2 девочки) впервые диагностированного гипогонадизма. Возраст мальчиков с первичным гипогонадизмом на момент постановки диагноза был $15 \pm 0,3$ лет, обращение к врачу было инициировано родителями, так как у детей к этому возрасту отсутствовали вторичные половые признаки, а у девочек средний возраст составил 15 лет 9 месяцев и к моменту обращения у девочек не было ни одной менструации.

Выводы.

1. Частота выявления эндокринной патологии у детей в возрасте от 0 до 18 лет при плановом консультировании на этапе

первичного звена составила 36,7%. Впервые установленный диагноз эндокринопатии – 29,9%.

2. Среди эндокринной патологии первое место занимает ожирение (39,9%), второе – патология щитовидной железы (36,4%), третье – нарушение роста (18,3%), четвертое – нарушение полового развития (7,4%).

3. Установлено, что врачами первичного звена в 40-50% случаев не проводится антропометрии у детей, не оценивается состояние полового развития в 70% случаев, что приводит к несвоевременному направлению к детскому эндокринологу и затрудняет дальнейшее лечение.

В дальнейшем планируется оценить эффективность скрининга лабораторного обследования для диагностики эндокринной патологии у детей и их роль для врача первичного звена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башнина Е.Б. Эндокринные заболевания у детей. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 416 с.
2. Зелінська Н.Б., Ларін О.С. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016; 3(55): 76-81.
3. Зелінська Н.Б., Руденко Н.Г. Дитяча ендокринологія в Україні: статистичні показники за підсумками 2016 року та їх динаміка. Український журнал дитячої ендокринології. 2017; 5(17): 5-13.
4. Кузнецов Е.В., Жукова Л.А., Пахомова Е.А., Гуламов А.А. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности. Современные проблемы науки и образования. 2017; 4; URL: <http://www.science-education.ru>
5. Наказ МОЗ України Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку: прийнятий 13.09.2013 №802 2013 [цитовано: 2018 Кві 7]. Доступно: <http://zakon2.rada.gov.ua>
6. Шадрин С.А., Статова А.В. Эндокринные аспекты углубленной диспансеризации подростков Краснодара. Кубанский научный медицинский вестник. 2014; 7(149): 84-88.
7. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
8. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L. Ожиріння в дітей – визначення, лікування, профілактика: клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства (частина 3) /D.M.Styne, S.A.Arslianian, E.L.Connor / The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017; 102 (3): 709-757. doi: [org/10.1210/jc.2016-2573](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573).
9. Worldwide trends in body mass index, under weight, over-weight and obesity from 1975-2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. Systematics review of the WHO. The Lancet. October 2017. Vol. 390. ISSUE 10113. P. 2627-2642.

SUMMARY

THE ROLE OF THE PRIMARY DOCTOR IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASES IN CHILDREN

Redko I., Chakmazova E.

Zaporozhye Medical Academy of Post-Graduated Education, Ukraine

In the context of the reform of modern medicine, endocrine pathology is encountered not only by pediatric endocrinologists,

but also by doctors of other specialties, primarily primary care doctors - pediatricians and family doctors. Currently, there is a tendency to increase the prevalence of endocrine pathologists in all age groups of the children's population of Ukraine. Purpose of the study. To assess the frequency of detection of the most common endocrine diseases in children by primary care doctors and the timeliness of referral to a pediatric endocrinologist. Materials and methods. In the conditions of children's outpatient clinics, 4273 children were consulted and examined, aged from 0 to 18 years. Children were evaluated anthropometric indicators, the state of the thyroid gland and sexual development. Examination of all children for the presence of endocrine pathologists and confirmation of the diagnosis were carried out on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 254 of 04/27/2006. "On the approved protocol for the medical support of children for the specialty" Child endocrinology ". Results. Among the total number of children consulted, endocrine pathology was manifested in 36.7%. The diagnosis of newly diagnosed endocrine pathology was first confirmed in 29, 9% of children. Among endocrine pathologists, perovism is occupied by obesity - 39.9%, the second - thyroid pathology - 36.4%, the third - impaired growth - 18.3%, the fourth - impaired sexual development - 7.4%. In 40% of cases, a violation of sexual development is combined with a violation of growth. It has been established that primary care doctors in 40-50% of cases do not perform anthropometry for children at all, the state of sexual development is not evaluated in 70% of cases, which leads to an untimely referral to a pediatric endocrinologist and complicates further treatment. Findings. A high percentage of children with first diagnosed endocrine pathology at the stage of primary care and the late delivery by doctors of children to a pediatric endocrinologist was established, which is due to the lack of primary care physicians' assessment of anthropometric indicators of the child's physical development, thyroid and sexual development.

Keywords: endocrine diseases, children, diagnosis, primary care.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Редько И.И., Чакмазова Е.Н.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина

Цель исследования – определить частоту выявления наиболее распространенных эндокринных заболеваний у детей и своевременность их направления к детскому эндокринологу врачами первичного звена.

В условиях детских амбулаторий обследованы 4273 детей в возрасте до 18 лет. Оценивались антропометрические показатели, состояние щитовидной железы и половое развитие.

Среди обследованных детей эндокринная патология выявлена у 36,7%. Диагноз впервые выявленной эндокринной патологии подтвержден у 29,9% детей. Среди эндокринной патологии первое место занимает ожирение (39,9%), второе – патология щитовидной железы (36,4%), третье – нарушение роста (18,3%), четвертое – нарушение полового развития (7,4%). В 40% случаев нарушение полового развития

сочетается с нарушением роста. Установлено, что врачами первичного звена в 40-50% случаев не проводится антропометрии, в 70% случаев не оценивается состояние полового развития, что приводит к несвоевременному направлению к детскому эндокринологу и осложняет дальнейшее лечение.

რეზიუმე

პირველადი რგოლის ექიმის როლი ენდოკრინული დაავადებების ადრეულ დიაგნოსტიკაში ბავშვებში

ი.რედკო, ე.ნაკაშოვა

ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვებში ყველაზე გავრცელებული ენდოკრინული დაავადებების გამოვლენის სისწორის და პირველადი რგოლის ექიმების მიერ ბავშვთა ენდოკრინოლოგთან მათი მიმართვიანობის დროულობის განსაზღვრა.

ბავშვთა ამბულატორიების პირობებში გამოკვლეულია 18 წლამდე ასაკის 4273 ბავშვი. შეფასებულია მათი ანთროპომეტრიული მახვენებლები, ფარისებრი ჯირკვლის მდგომარეობა და სქესობრივი განვითარება.

გამოკვლეულ ბავშვთა შორის ენდოკრინული პათოლოგია გამოვლინდა 36,7%-ში. პირველად გამოვლენილი ენდოკრინული პათოლოგიის დიაგნოზი დადასტურდა 29,9% შემთხვევაში. ენდოკრინულ დარღვევებს შორის პირველ ადგილზეა სიმსუქნე (39,9%), მეორეზე - ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია (36,4%), მესამეზე - ზრდის დარღვევა (18,3%), მეოთხეზე - სქესობრივი განვითარების დარღვევა (7,4%). 40% შემთხვევაში სქესობრივი განვითარების დარღვევას თან ახლდა ზრდის დარღვევა. დადგენილია, რომ პირველადი რგოლის ექიმების მიერ შემთხვევათა 40-50%-ში არ ტარდება ანთროპომეტრია, 70%-ში არ ფასდება სქესობრივი განვითარების მდგომარეობა, რაც განსაზღვრავს ბავშვთა ენდოკრინოლოგთან მიმართვიანობის არადროულობას და ართულებს შემდგომ მკურნალობას.

NEURAL TUBE DEFECTS AND MICRONUTRIENTS DEFICIENCY PREVALENCE IN GEORGIA

¹Tsiklauri R., ²Jijeishvili L., ³Kherkheulidze M., ⁴Kvanchakhadze R., ⁴Kazakhashvili N.

¹National Center for Diseases Control and Public Health of Georgia; ²LTD "Vistamedi";
³Tbilisi State Medical University; ⁴University of Georgia

Micronutrient deficiencies are important global health issue, with malnutrition affecting key development outcomes including physical and mental development in children, vulnerability or exacerbation of disease, mental retardation, blindness and general losses in future productivity. Unlike energy-protein undernourishment, the health impacts of micronutrient deficiency are not always acutely visible; it is therefore sometimes termed 'hidden hunger'. The World Health Organization (WHO) estimates that more than two billion people suffer from micronutrient deficiency globally [1].

Epidemiological studies assessing the micronutrient status among the population in the South Caucasus region which includes Georgia, Azerbaijan, and Armenia, are limited. Reports from Armenia (2000) estimated the prevalence of anaemia to be 12 % and 12.4% among pregnant women and non-pregnant women, respectively and to be 23.9% in children under five [2].

A nationwide survey (2009) in Georgia reported prevalence of 22.8% anaemic children, 25.6% in pregnant and 36.6% in non-pregnant women [3].

Iron is an essential element for the biosynthesis of blood haemoglobin. The symptoms of iron deficiency anaemia can be mild at first and are not diagnosed until they have a routine blood test. Potential health complications of iron deficiency anaemia include rapid or irregular heartbeat, pregnancy complications of premature birth or low birth weight, and delayed growth in infants and children [4].

Folate insufficiency manifests in neural tube defects (NTDs), which is caused by low concentration of vitamin B9 (folate) in

blood. Approximately 190,000 neonates are born with NTD in low Income Countries. TDs are serious and most common consequence of folic acid deficiencies. NTDs occur when neural tube closure is completed by embryonic day 28 of pregnancy and arise when the neural tube cannot close properly. The most common NTDs are the following: anencephaly and spina bifida [5].

Neural tube defects (NTDs), including spina bifida and anencephaly, are among the most common human birth defects, affecting around 1 in every 1000 pregnancies. While the causes of human NTDs remain poorly understood in most cases, more than 100 single-gene defects can cause NTDs in mouse models. Elevated homocysteine concentration in maternal blood is a risk factor for human NTDs and was found to occur in association with reduced maternal and embryonic folate in our dietary models. A prevalent idea is that homocysteine itself may cause NTDs [6].

Nutritional deficiencies are preventable etiological and epigenetic factors causing congenital abnormalities, first cause of infant mortality. Folate deficiency has a well-established teratogenic effect, leading to an increasing risk of neural tube defects. This paper highlights the most recent medical literature about folate deficiency, be it maternal or paternal. It then focuses on associated deficiencies as nutritional deficiencies are multiple and interrelated. Observational and interventional studies have all been consistent with a 50–70% protective effect of adequate women consumption of folates on neural tube defects. Since strategies to modify women's dietary habits and vitamin use have achieved little progress, scientific as well as political ef-

fort is mandatory in order to implement global preventive public health strategies aimed at improving the alimentation of women in reproductive age, especially folic acid supplementation. Even with the recent breakthrough of Fetal surgery for myelomeningocele, the emphasis should still be on prevention as the best practice rather than treatment of neural tube defects [7].

NTDs are the second most common form of severe congenital defects after heart defects, afflicting approximately 300 000 infants across the world annually. The prevalence of NTDs ranges from 5–60 per 10 000 births, which is most likely due to the fact that the prevalence data originate from different populations, ethnicities and regions. Maternal health and nutritional status can modulate the development of neural tube. In this regard, folic acid (FA) intake has had a significant impact on reducing the overall incidence of NTDs. However, this approach has not provided the complete elimination of NTDs. Thus, additional modifiable factors, such as vitamin B12, may play roles in the prevention of NTDs, as folate together with vitamin B12 conduct the transfer of single carbon units and methylation reactions needed for the synthesis of nucleotides in cells [8].

Despite efforts to tackle folate deficiency and Neural Tube Defects (NTDs) through folic acid fortification, its implementation is still lacking where it is needed most, highlighting the need for studies that evaluate the effectiveness of folic acid fortified wheat flour in a poor, rural, high-risk, NTD region of China. One of the most affected regions, Shanxi Province, was selected as a case study. A community intervention was carried out in which 16,648 women of child-bearing age received fortified flour (eight villages) and a control group received ordinary flour (three villages). NTD birth prevalence and biological indicators were measured two years after program initiation at end line only. The effect on the NTD burden was calculated using the disability-adjusted life years (DALYs) method. In the intervention group, serum folate level was higher than in the control group. NTDs in the intervention group were 68.2% lower than in the control group. In terms of DALYs, burden in intervention group was approximately 58.5% lower than in the control group. Flour fortification was associated with lower birth prevalence and burden of NTDs in economically developing regions with a high risk of NTDs [9].

Folate deficiency in the periconceptional period contributes to neural tube defects; deficits in vitamin B₁₂ (cobalamin) have negative consequences on the developing brain during infancy; and deficits of both vitamins are associated with a greater risk of depression during adulthood. This review examines two mechanisms linking folate and vitamin B₁₂ deficiency to abnormal behaviour and development in infants: disruptions to myelination and inflammatory processes. Future investigations should focus on the relationship between the timing of deficient and marginal vitamin B₁₂ status and outcomes such as infant growth, cognition, social development, and depressive symptoms, along with prevention of folate and vitamin B₁₂ deficiency [10].

Objectives of the study - to determine micronutrient deficiency prevalence in children and pregnant women.

Material and methods. Study Design - this activity is a prospective, healthcare facility-based surveillance activity of key nutrition indicators.

Target groups for surveillance of micronutrient deficiency included toddlers, school-age children, and women of childbearing age. Selection of these target groups were based on level of risk or vulnerability, accessibility of the target group for assessment, and degree of representativeness, or the ability to reflect the extent of the problem in the overall population. Other criteria included the availability of normative data and the potential

usefulness of the targeted population for surveillance of other micronutrient deficiencies.

The sentinel nutrition surveillance system was established in stages. Initial stage was the selection of the sentinel site. Sentinel sites selection has been undertaken considering the main characteristics of representativeness (geographical, social, ethnic, urban/rural, religion, etc.) and existing information about malnutrition and dietary habits. All people living in selected region had an equal chance to participate in the study. 8 sentinel sites (health facilities) in four Regions of Georgia (Adjara, Samegrelo, Tbilisi, Kakheti) were selected for this pilot project, four sites for gating nutritional status data from children and, four sites – from pregnant.



Pic. The regions of Georgia

3 Target groups from whom data were collected included: 1) pregnant women (enrolled 963 pregnant) 2) children under 2 years (12-23 months age) (enrolled 1,021 children), and 3) school age children (12 years old) (enrolled 479 children). Five nutritional (biochemical) indicators: Iron (ferritin), Folate, Ca, vitamin “D”, and Iodine, were chosen for this project.

We extracted existing data from selected health facilities (sentinel sites), which included hemoglobin and Anthropometric measurement data. In addition, we collected laboratory results from blood specimens. For the data analysis, the Statistic Package for the Social Sciences (SPSS), and Anthro and Anthro+ were used.

Testing and data collection was conducted by the following scheme: 1. Haemoglobin, Iron, folate and Iodine deficiencies (laboratory testing) were studied in pregnant (1st trimester); 2. Haemoglobin, Iron, Ca and vitamin “D” deficiencies (laboratory testing) in children 12-23 months of age; 3. Anthropometric measurement was used for children; 4. Iodine in PW and SAC; and 5. NTDs prevalence monitoring is also involved in surveillance system. Laboratory testing’s on iron, folate, Ca, vitamin “D” and Iodine deficiencies were conducted in Tbilisi reference Laboratories. During the implementation process, project manager and local consultants were conducting trainings for sentinels’ staff on Nutrition status surveillance and electronic form of data base preparation, study, management and prevention. Lastly, several laboratory methodologies were used in the study (laboratory testing of blood and Urine samples, etc.).

Laboratory testing of blood samples was used in this study project/well-accepted. Blood sample was collected from the anti-cubital vein in heparinized tube, after which the sample was processed, and the serum was separated from the clot. Also, Haemoglobin was measured at the health facilities/existing sentinel sites using multi-analyzers. For testing Iron deficiency in survey participants, ferritin concentration in serum was measured using ELISA method. And last, folate deficiency was measured using serum folate concentration, measured on serum separated from blood. Testing was done using an ELISA method and a microbiologic test kit (DRG International Inc., USA. BIO-4886).

Results and their discussion. The study in pregnant women showed about 21% prevalence of anaemia of the 963 pregnant enrolling in study (Table 1). 57% were found to have iron deficiency and 28% had folate deficiency (Tables 2 and 3).

Table 1. Haemoglobin (anaemia)

Anaemia data (2016-2019)	Number of children (12-23 months age)	Anaemia (Hb<110 g/L)	Severe Anaemia (Hb<70 g/L)	Number of pregnant (1 st trimester)	Anaemia (Hb<110 g/L)	Severe anaemia (Hb<70 g/L)
Total	1021	36.4%	0.0%	963	20.8%	0.0%

Table 2. Ferritin (Iron) Deficiency

Years	Number of children (12-23 months age)	Ferritin <12.0 µg/L	Number of pregnant (1 st trimester)	Ferritin <15.0 µg/L
2016	238	84.4%	243	67.4%
2017	240	83.3%	240	54.6%
2018	303	74%	240	57.2%
2019	240	56%	240	47%
total	1021	74%	963	57%

Table 3. Folate Deficiency

Years	Number of pregnant (1 st trimester)	(Folate deficiency) erum folate <3.0 ng/mL
2016	243	31%
2017	240	23%
2018	240	30%
2019	240	29%
total	963	28%

The study in 1,021 children enrolling in study showed 36% prevalence of anaemia; and 74% were found to have iron (ferritin) deficiency. Severe anaemia cases were not identified in toddlers and pregnant women.

In regards to differences by regions, we detected that the prevalence of anaemia in toddlers in Samegrelo region (24.3%) is 1.5 - 2 times less than in other three regions, especially when comparing with Ajara (47.5%), Fig. 1.

Reviewing regional profiles for Iron deficiency, showed that prevalence in studied four regions is almost the same, and that all regions have a high prevalence (Fig. 2).

There were significant regional differences in folate deficiency between the east (Tbilisi and Kakheti) and west (Ajara and Samegrelo) regions of Georgia. The east region (21-24%) had a lower prevalence than the west (34.4-37%), Fig. 3.

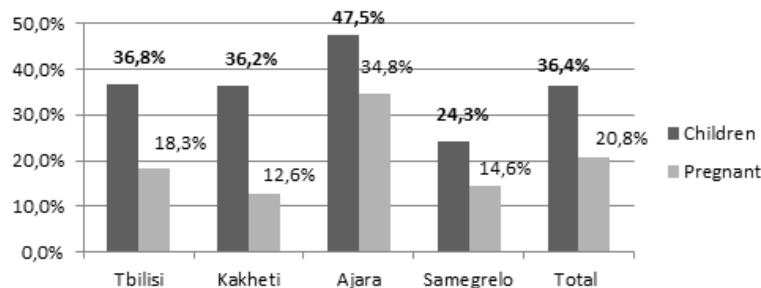


Fig. 1. Anaemia prevalence (percentage) by regions and target groups

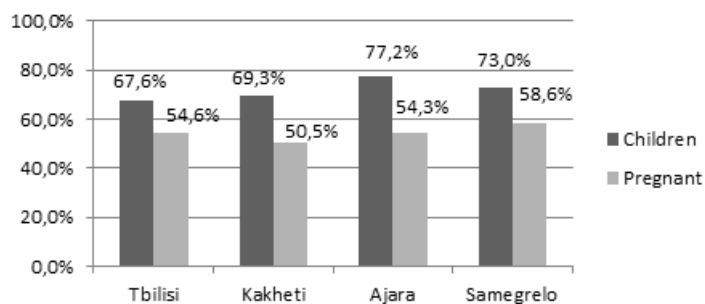


Fig. 2. Iron deficiency prevalence (percentage) by regions and target groups

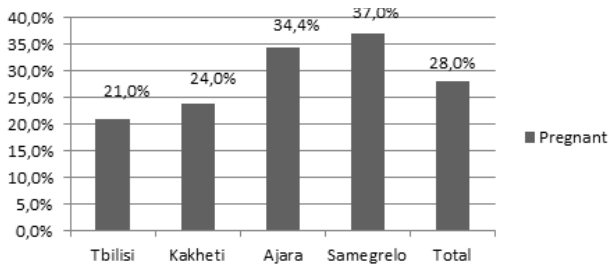


Fig. 3. Folate deficiency prevalence (percentage) by regions and target group

Surveillance system revealed high rate of NTDs prevalence (4 per 1000 live-birth) (Table 4). Vitamin “D” deficiency and inadequacy is estimated at 25% in children aged 12-23 months (Table 5). And “Ca” Deficiency consists about 16% of 12-23 months aged children in Georgia (Table 6).

The prevalence of other forms of malnutrition (stunting, wasting, etc.) is showed in Table 7. Overweight and obesity is quite problematic issues for Georgia for the both preschool and school age children.

Table 4. NTDs prevalence /2016-2019/data is obtained from sentinels, only

Years	Live births	NTDs (Neural tube defects)	NTDs per 1000 live birth
2016	2910	8	2.75
2017	2969	8	2.69
2018	2862	16	6.28
2019	3156	12	3.80
total	11897	44	3.7

Table 5. Vitamin “D” – 2018-2019/ 12-23 months age children

	# of children	Deficiency 25(OH) D <12 ng/ml	Inadequacy 25(OH) D 12-20 ng/mL	Sufficient 25(OH) D 20–30 ng/mL	More than sufficient 25(OH) D 30+ ng/mL
Total	543	6.5%	18.2%	29.4%	45.9%

Table 6. Ca – 2018-2019/ 12-23 months age children

	2018-2019	
	# 12-23 months age children	Calcium < 2.20 mmol/L
Total	543	16.2%

Table 7. Anthropometric measurements / Prevalence of other forms of malnutrition (2016-2019)

Target group	Percentage of children with**					
Children 12-23 months)	Stunting Height-for-age	Wasting Weight-for-height		Underweight Weight-for-age		Overweight Weight-for-height
# children	< -2 Z-scores ¹	< -3 Z-scores	< -2 Z-scores ¹	< -3 Z-scores	< -2 Z-scores ¹	> +2 Z-scores
1488	12.6	0.4	1.4	0.2	1.2	24.8
Children (12 years)	BMI-for-age			BMI-for-age		
# Children	< -3 Z-scores Severe thinness	< -2 Z-scores ² Thinness	> +1 Z-scores Overweight	> +2 Z-scores ² Obesity		
727	0.1	1.4	44.2	18.5		

** used WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition, and WHO growth references;

¹ - Category <-2 Z-scores includes <-3 Z-scores; ² - Category > +1 Z-scores includes > +2 Z-scores

Table 8. Iodine Deficiency (2017 and 2019 y)

Contingent	# of contingent	Median UIC (mcg/l)
School-aged children	479	283.6
Pregnant women	481	238.4

Results in Table 8 demonstrate that Iodine deficiency problem is not an issue in Georgia, as a result of mandatory import and consumption of fortified salt (with iodine).

The study in pregnant women showed 21% prevalence of anaemia and high prevalence of iron deficiency (57%), as well as Folate deficiency prevalence in pregnant has a high percent rate 28% (21-37%) with the significant regional differences (the west regions of Georgia had about 1.5-2 times higher prevalence than the east).

The study in children showed 36% prevalence of anaemia (According to WHO/CDC guidelines (ref), the prevalence of anaemia in children population is classified as a “moderate” public health threat /by the public health significance of deficiency, but close to the “severe” point (40% +)), and very high prevalence of iron deficiency 74% were identified in toddlers.

Severe anaemia cases were not identified in toddlers and pregnant women.

Estimating median of iodine deficiency in both groups (school age children and pregnant) we can conclude that iodine intake in Georgian population is appropriate, and iodine deficiency in population of Georgia does not exist anymore. It’s a result of salt iodization strategy implementation since 2015.

After reviewing of analyses of the results from this study, we conclude that: we have anaemia problem in children under two; Folate deficiency problem in pregnant women; and Iron deficiency problem in the both (children and pregnant) contingents that is reflection of the general situation existing in Georgia. Iron deficiency anaemia can cause many health problem in all age group of population, like Heart problems (rapid or irregular heartbeat, to compensate for the lack of that can lead to an enlarged heart or heart failure etc.); Problems during pregnancy - in pregnant women, severe iron deficiency anaemia can cause premature births and low birth weight babies; Growth problems - in infants and children, severe iron deficiency can lead to anaemia as well as delayed growth and development. Additionally, iron deficiency anaemia is associated with an increased susceptibility to infections, etc. b) folate deficiency - since Folate is required for the normal production of RBCs, complications of a deficiency may include: megaloblastic anaemia, low levels of white blood cells and platelets and serious birth defects in the spinal cord and brain of a developing fetus, which are called neural tube defects.

Because of some limitations of this project (project activities covered only 4 regions of Georgia, and project design had not included studies of dietary habits of population and chemical analyses of frequently consumed foods) we could not identify the real reasons of deficiencies, but due to similar studies in similar context, we can assume that above mentioned deficiencies are caused by the following possible reasons: Georgian foods do not contain sufficient number of micronutrients and "Formula" for toddlers' nutrition does not contain the needed micronutrients that should meet physiological requirements of children after breastfeeding. According to experts' opinion it is the quite enough evidences for final conclusion and recommendations for the initiation of nutrition interventions (mainly, food fortification) and for making the adequate changes/amendments in relative legislation.

Recommendations. The principal recommendation is to advocate with Georgian government start nutrition interventions regarding the food fortification at least with iron and folic acid. Also, promote the main principle of healthy eating by choosing iron and folate rich foods, and especially exclusive breastfeeding; In addition, providing toddlers with special nutrition powder can be used to supplement feeding menus.

Acknowledgements. This research study was funded by the United States Centres for Disease Control and Prevention (Strengthening micronutrients deficiency surveillance in Georgia- grant # 5U2GGH001658). The research team/NCDC acknowledges with gratitude the commitment of the US CDC to the research efforts, Deputy NCDC General Director (P. Imnadze), and General Director of NCDC Georgia (A. Gamkrelidze). Also, Staff of sentinel sites (Health Facilities) and Laboratories involved in the project.

REFERENCES

1. Bailey R.L., West Jr. K.P., Black R.E. 2015. <https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/default-source/imports-library>
2. Armenia Demographic and Health Survey, 2000/country profile. <https://dhsprogram.com/publications/publication-FR126-DHS-Final-Reports.cfm>
3. GNS -2009/report book/Georgia-UNICEF
4. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.

5. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies/ Food and Nutrition Bulletin, vol. 29, no. 2 (supplement) © 2008, The United Nations University.
6. Katie A. Burren, Dawn Savery, Valentina Massa, Robert M. Kok, John M. Scott, Henk J. Blom, Andrew J. Copp, Nicholas D.E. Greene. / Gene-environment interactions in the causation of neural tube defects: folate deficiency increases susceptibility conferred by loss of Pax3 function. *Human Molecular Genetics* 2008; 17(23): 3675-3685.
7. Safi J., Joyeux L., Chalouhi G.E. /Periconceptional Folate Deficiency and Implications in Neural Tube Defects. *Journal of Pregnancy* 2012; <https://www.hindawi.com/journals>
8. Ayaz Reyhan. Asoglu Mehmet Resit. Is low folate status or vitamin B12 deficiency or both associated with a high rate of NTDs? /*The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Neural tube defects in eastern Turkey*. http://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com
9. Haochen Wang, Hans De Steur. Effectiveness of Folic Acid Fortified Flour for Prevention of Neural Tube Defects in a High Risk Region Nutrients. *The DOAJ* http://login.research4life.org/tacsgr1doaj_org/article/247cfcdb9502412fb5ac3917048b4499
10. Mauren M. Black. Effects of Vitamin B12 and Folate Deficiency on Brain Development in Children. *Food and Nutrition Bulletin* 2008; 29(2): S126-S131.

SUMMARY

NEURAL TUBE DEFECTS AND MICRONUTRIENTS DEFICIENCY PREVALENCE IN GEORGIA

¹Tsiklauri R., ²Jijeshvili L., ³Kherkheulidze M., ⁴Kvanchakhadze R., ⁴Kazakhashvili N.

¹National Center for Diseases Control and Public Health of Georgia; ²LTD "Vistamedi"; ³Tbilisi State Medical University; ⁴University of Georgia

Until 2015, systematic statistical data on micronutrient deficiency was not available in Georgia, to provide developing national strategy. In the same year, the National Centre for Disease Control and Public Health of Georgia (NCDC) in collaboration with the USA CDC launched the project "Strengthening surveillance of micronutrient deficiency in Georgia". In 2015 we did choose sentinel surveillance approach. For setting nutrition surveillance system 8 sentinel sites (2 sites in each region/children and pregnant health facilities) in four regions of Georgia (Tbilisi, Kakheti, Achara, and Samegrelo) were selected, using the criteria of geographical, social, ethnical, urban/rural, and religion. Also, existing information about malnutrition and dietary habits from the above mentioned regions. The project protocols was approved by the Institutional review board (IRB) at the NCDC and by the Research Review Committee and Ethical review committee of the US CDC.

As a result of surveillance system functioning (2016-2019) we revealed that, about 36% out of 1021 studied children U2 (12-23 months) were anemic, 74% of them were identified as iron deficient. Hemoglobin was tested among 963 pregnant women and about 21% of them were found anemic, 57% were iron deficient, and 28% tested positive for folate deficiency. Neural tube defects (NTDs) prevalence per 1000 live births registered in sentinel sites was high 3.7.

Our results show that anemia and iron deficiency are prevalent among both pregnant women and children of the speci-

fied age group in Georgia. Additionally, folate deficiency was quite common during the 1st trimester of pregnancy. Our findings will inform public health policy decision makers to take relevant decisions on required interventions, such as health education, distribution of relevant supplements, and food fortification.

Keywords: micronutrient deficiency, neural tube defects, anemia, iron deficiency, folate deficiency, pregnant women, children.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФЕКТОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ И ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ В ГРУЗИИ

¹Циклаური Р.А., ²Джиджейшვილი Л.Н.,
³Херхеулидзе М.Н., ⁴Кванчახაძე Р.Г., ⁴Казахашვილი Н.А.

¹Национальный центр по контролю заболеваний и общественному здоровью Грузии; ²ООО «Вистамеди»; ³Тбилисский государственный медицинский университет; ⁴Университет Грузии

До 2015 г. для обеспечения разработки Национальной стратегии систематические статистические данные о дефиците питательных микроэлементов в Грузии отсутствовали. В 2015 г. Национальный центр по контролю заболеваний и общественного здравоохранения Грузии (NCDC) в сотрудничестве с CDC США разработал и начал проект «Усиление эпиднадзора за дефицитом питательных микроэлементов в Грузии».

Выбран подход дозорного эпидемиологического надзора. Для организации системы эпиднадзора дефицита питательных микроэлементов отобрано 8 дозорных участков (по 2 в каждом регионе - детские и медицинские учреждения для беременных) в четырех регионах Грузии (Тбилиси, Кахети, Ачара и Самегрело) с использованием критериев географического, социального, этнического, городского/сельского распределения. Предусмотрена информация о недоедании и пищевых привычках проживающих в вышеуказанных регионах. Протоколы проекта одобрены Институциональным комитетом по рассмотрению (IRB) в NCDC, Комитетом по обзору исследований и Комитетом по этике CDC США.

В результате функционирования системы эпиднадзора (2016–2019 гг.) получены следующие данные, что почти 36% из 1021 наблюдаемых детей U2 (12–23 мес.) страдали анемией, из них у 74% выявлен дефицит железа. Проведен анализ содержания гемоглобина у 963 беременных женщин, приблизительно, у 21% из них выявлена анемия, у 57% - дефицит железа и у 28% - дефицит фолата. Распространенность дефектов нервной трубки (NTDs) на 1000 живорождений, зарегистрированных на дозорных участках, была высокой и составила 3,7.

Результаты исследования показали, что анемия и дефицит железа распространены среди беременных женщин и детей вышеуказанной возрастной группы в Грузии. Дефицит фолата весьма распространенное явление в первом триместре беременности. Полученные результаты диктуют необходимость разработки соответствующих мероприятий, таких как санитарное просвещение, распределение соответствующих добавок и обогащение пищевых продуктов.

რეზიუმე

ნერვული მილის დეფექტების და მიკრონუტრიენტთა დეფიციტის გავრცელება საქართველოში

¹რ.წიკლაური, ²ლ.ჯიჯეიშვილი, ³მ.ხერხეულიძე,
⁴რ.კვანჩახაძე, ⁴ნ.ყაზახაშვილი

¹საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი; ²შპს „ვისტამედი“; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ⁴საქართველოს უნივერსიტეტი

2015 წლამდე ფაქტობრივად არ არსებობდა სარწმუნო სტატისტიკური მონაცემები მიკრონუტრიენტთა დეფიციტის შესახებ საქართველოში ეროვნული სტრატეგიის შემუშავებისათვის. 2015 წელს დაიწყო „მიკრონუტრიენტთა დეფიციტის ზედამხედველობის გაძლიერება საქართველოში“ კოლაბორაციული პროექტის (CDC აშშ – NCDC საქართველო) განხორციელება, რომელიც დაფუძნებული იყო მოსახლეობის ნუტრიციული სტატუსის შესწავლის/შეფასების სენტინელური ზედამხედველობის სისტემის დანერგვაზე.

შერჩეული იყო 4 რეგიონი: თბილისი, კახეთი (ლაგოდეხი), აჭარა (ბათუმი) და სამეგრელო (მარტვილი). თითოეულ რეგიონში შერჩეული იყო 2 სენტინელური დაწესებულება: ბავშვთა და ორსულთა სამედიცინო დაწესებულებები. ასევე, შერჩეული იყო შემდეგი სამიზნე ჯგუფები: ორსულები, ბავშვები 12–23 თვის ასაკში და სასკოლო ასაკის ბავშვები (12 წლის) და 5 ნუტრიციული სტატუსის ინდიკატორი: რკინა, კალციუმი, ვიტამინი "D", ფოლტი და იოდი. პროექტის ფარგლებში მოხდა ნერვული მილის დეფექტების (NTDs) გავრცელების ზედამხედველობის კომპონენტის დანერგვა მიკრონუტრიენტთა დეფიციტის ზედამხედველობის საერთო სისტემაში. შერჩევა განხორციელდა გეოგრაფიული, ეთნიკური, რელიგიური, სოციალური მახასიათებლების, აგრეთვე კვებითი ჩვევების და მალნუტრიციის შესახებ არსებული ინფორმაციის გათვალისწინებით.

კვლევის (2016–2019 წწ.) შედეგებმა აჩვენა, რომ 2 წლამდე (12–23 თვე) ასაკის გამოკვლეულ 1021 ბავშვების, დაახლოებით, 36%-ში დაფიქსირდა ანემია, და, საშუალოდ, 74% - რკინის დეფიციტი. ორსულების (1 ტრიმესტრი) დაახლოებით 21%-დან (963-დან) ანემია და 57%-ს - რკინის დეფიციტი, გამოკვლეულ ორსულთა 28%-ს კი - ფოლტის დეფიციტი. ნერვული მილის დეფექტების გავრცელების მაჩვენებელი (1000 ცოცხალ-შობილზე) იყო საშუალოდ 3,7 (შერჩეულ სენტი-ნელურ საიტებში).

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ანემია და განსაკუთრებით რკინის დეფიციტის პრობლემა მწვავედ დგას გარკვეული ასაკის ბავშვებსა და ორსულებში, აგრეთვე ფოლტის დეფიციტიც არის საკმაოდ მაღალი გავრცელებით I ტრიმესტრის ორსულებში, შედეგად კი ნერვული მილის დეფექტების გავრცელებაც გამოირჩევა მაღალი მაჩვენებლებით. ამდენად, არსებული ინფორმაცია იძლევა კარგ საფუძველს შესაბამისი ნუტრიციული ინტერვენციების (სურსათის ფორტიფიცირება, მოსახლეობის ცნობიერების ამაღლება) დაგეგმვისა და ეფექტური რეალიზებისათვის.

EFFICACY OF MULTIVITAMINS AND LYSOZYME TABLETS IN COMPLEX MANAGEMENT OF PLAQUE-INDUCED GINGIVITIS IN CHILDREN: A COMPARATIVE BIOCHEMICAL STUDY

¹Bodnaruk Y., ²Oktysiuk Y., ¹Popovych Z.

*Ivano-Frankivsk National Medical University, ¹Dental Postgraduate Department;
²Department of Pediatric Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine*

Different surveys of dental health demonstrate that the prevalence of plaque-induced gingivitis increases more than 75% [1]. If left untreated gingivitis converts to periodontitis, which is characterized by destruction of the supporting tissue attachment and affects most of the adult population. According to WHO in people older than 35-40 years the extensive periodontal destruction is associated with progressing of the inflammatory process from the childhood and adolescence [2,3].

The number of studies shows that 69% of ten-year-olds have signs of gingivitis and the proportion increases to 77% at age of 12 [4,5]. The prevalence of gingivitis peaks at about 15 to 87% in children not associated with certain systemic diseases, degenerative disorders or congenital syndromes. Research findings determined that bad local factors as well as general disorders could lead to pathological processes of a greater or lesser extent up to severe morphological disorders [6].

Neglecting the timely diagnosis and elimination of the plaque-induced gingivitis enhances the chances of periodontitis in adults [7]. It is vital to investigate the causes of inflammatory processes in gingiva, defense mechanisms and etiological factors, pathogenesis and treatment of plaque-induced gingivitis in children [8].

Modern surveys suggest that the different modifying factors are responsible for plaque-induced gingivitis [9]. Dental plaque retentive factor is considered as one of the main etiological factor for periodontal conditions and diseases [10]. Significant numbers of species such as *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, and *Tannerella forsythensis* predominate in plaque and their role in development of periodontal disorders is realized through mechanism of chemotoxic, hemocoagulation and immunological components of homeostasis [11,12]. The microbes that release enzymes, toxins, and metabolites [13] cause the inflammation in periodontium.

Prevention of plaque-induced gingivitis in children depends on achieving and maintaining a standard of plaque control, balanced diet and removing predisposing factors. Deficit of macro- and micro-elements, vitamin B, C, E, P provide a negative effect on normal function of periodontal tissues [14].

Material and methods. We have examined 60 12-year-olds diagnosed with plaque-induced gingivitis and divided them into the main and control groups consisted of 30 children in each accordingly. The comparison of the immunological investigation was conducted with 30 healthy children that do not exhibit any symptoms of periodontitis.

The stomatological investigation was operated according to the methods recommended by WHO. We have used PMA-index to assess the inflammation of periodontal tissues. Children from the main group were provided with professional oral hygiene and treatment of dental caries. A part from it, children from these groups were appointed with dissolvable tablets "Lizak" (manufacture "Pharmac", Ukraine; Registration Number UA/10651/01/01 from 30.03.2015). Each tablet contains Lysozyme Hydrochloride 10 mg and Dequalinyl Chloride 0,25 mg. Lysozyme is a mucopolysaccharide with good anti-inflammatory quality that also proved to be very efficient towards Gram-positive bacteria, viruses and fungal infection. Dequalinyl Chloride is a local antiseptic from quinoline group

with good antimicrobial results especially against Gram-positive and Gram-negative microorganisms as well as being antifungal agent against the *Candida albicans*, some type of Trychophyton and epidermophyts. This pharmacological agent was prescribed 4 times a day for 10 days.

In addition, children with plaque-induced gingivitis were administered with vitamin-macro-microelements complex "Supervit" ("Kiev vitamin factory", Ukraine; registration number UA/5698/01/01 from 15.09.2016). Each tablet contains 2666 MO of vitamin A, 5 mcg (200 MO) of vitamin D3, 14,9 MO of vitamin E, 1,4 mg of vitamin B1, 1,6 mg of vitamin B2, 1 mcg of vitamin B12, 18 mg of vitamin PP, 6 mg of B5, 100 mcg of folic acid, 60 mg of vitamin C, Iron 14 mg, Zink 15 mg, Copper 2 mg, Manganese 2,5 mg, Chrome 50 mcg, Selenium 50 mcg, Iodine 150 mcg. Thus, "Supervit" should be considered as a complex pharmacological agent that contains 18 components of vitamin and minerals influencing tissues metabolism, decreasing metabolic acidosis and tissue hypoxia. Ascorbinic acid and Iron, in particular, participate in oxidized-restorative processes that is absolutely essential for the growth of the bones, teeth, capillary's endothelium and for normal function of the nerve and immune system. Iron also improves the body resistance towards infection. "Supervit" was recommended to be taken 1 tablet a day over the course of a month twice a year at spring and autumn.

Children from the control group were introduced with an individual plan on oral hygiene, professional elimination of dental deposits and treatment of dental caries.

The efficiency of the treatment was estimated by the content of Ig A, Ig G, s-IgA and by the level of IL-1 β , IL-4 and lysozyme in saliva of children. Valuation of immunoglobulin was operated by radial immune diffusion in agar by Mancini. Degree of cytokinines IL-1 β and IL-4 was measured by immune-enzyme method with reagents "Vector best" (Russia). Saliva in children was collected in the morning before breakfast with a sterile pipette in sterile containers. We also had written permission from the parents for the examination of the gained biological material.

Calculation of lysozyme was conducted by diffusion method in agar that contains 0,05% powder of biomass *Micrococcus lysodeikticus*. Saliva of children was collected in the morning before breakfast from the floor of oral cavity taken by a pipette in a sterile container. It should be admitted that according to the bioethics we have written permission from the parents for investigation of biological materials.

The duration of the research lasted 12 month.

The data were submitted to statistical analysis using the program SPSS 20.0 (SPSS Inc, IL, USA). The difference between the comparing groups is considered as statistically proved if the gained certain index (p) does not exceed the selected initial level ($\alpha=0,05$) or was equal, therefore the term ($p\leq 0,05$) was maintained.

Results and discussion. The obtained results demonstrate that the amount of lysozyme in saliva of children diagnosed with plaque-induced gingivitis was by 29,22% lower than in healthy children from the control group ($p<0,01$). The data of immunological indexes of saliva before the treatment and their dynamic of change after the appointed management is illustrated in Table.

Table. Immunological oral indexes before the treatment and their dynamic of changes after the introduced correction in children with plaque-induced gingivitis

Indicators of humoral immunity	Main group (n=30)			Control group (n=30)			Healthy group (n=30)
	Before treatment	6 month after treatment	12 month after treatment	Before treatment	6 month after treatment	12 month after treatment	
Content of IL-1 β in saliva, pg/ml	94,15 \pm 1,82 ^o	65,85 \pm 1,81*	63,25 \pm 1,80*	94,40 \pm 1,81 ^o	90,25 \pm 1,80	92,0 \pm 1,82	50,28 \pm 1,43
Content of IL-4 in saliva, pg/ml	7,13 \pm 0,59 ^o	8,80 \pm 0,52**	9,10 \pm 0,51**	7,10 \pm 0,60 ^o	7,35 \pm 0,55	7,0 \pm 0,52	12,25 \pm 0,59
Content of IgA in saliva, g/l	0,30 \pm 0,03 ^o	0,20 \pm 0,03**	0,20 \pm 0,03**	0,35 ^o \pm 0,02	0,30 \pm 0,03	0,35 \pm 0,02	0,17 \pm 0,04
Content of IgG in saliva, g/l	0,40 \pm 0,02	0,35 \pm 0,01**	0,35 \pm 0,02**	0,43 \pm 0,01	0,43 \pm 0,02	0,50 \pm 0,01*	0,35 \pm 0,03
Content of s-IgA in saliva, g/l	0,27 \pm 0,01 ^o	0,45 \pm 0,01*	0,50 \pm 0,01*	0,29 \pm 0,02 ^o	0,30 \pm 0,02	0,30 \pm 0,03	0,54 \pm 0,02
Content of lysozyme in saliva, mkg/ml	15,70 \pm 1,13 ^o	21,25 \pm 1,12**	21,50 \pm 1,13**	15,68 \pm 1,12 ^o	16,90 \pm 1,13	16,00 \pm 1,14	22,15 \pm 1,04

* - between the indicators before and after treatment within the group * - ($p < 0,01$); ** - ($p < 0,05$).
^o - between the indicators before treatment and the indicators of a healthy group; ^o - ($p < 0,01$); ^{oo} - ($p < 0,05$)

Concentration of s-IgA in children from both groups was 0,27 \pm 0,01 g/l and 0,29 \pm 0,02 g/l accordingly and was 2 times lower than in children without periodontal pathology ($p < 0,01$). The later proves significant lowering of local specific immunity in saliva of those with periodontal inflammation.

The level of IgA in children with plaque-induced gingivitis before the therapy has increased up to 76,47% ($p < 0,05$) and IgG – up to 14,3% ($p > 0,05$) comparing to analogical indexes in healthy individuals.

Affected by plaque-induced gingivitis children also demonstrated an increased amount of anti-inflammatory cytokine IL-1 β up to 94,15 \pm 1,82 pg/ml in the main group and up to 94,40 \pm 1,81 pg/ml in control group that proved to be 1,9 times more than in those with the intact periodontium ($p < 0,01$). The level of cytokine IL-4 in children from the main and control groups before the introduced treatment proved to be 41,80% lower comparing to analogical statistic in healthy ones with data 12,25 \pm 0,59 pg/ml ($p < 0,01$).

Furthermore, we should also admit that six month after the treatment children from the main group showed a decline in concentration of IL-1 β by 30,06% ($p < 0,01$), IgA by 33,34%, IgG by 12,5% ($p < 0,05$). Besides, the same children have had a rise of IL-4 – up to 23,42%, s IgA – up to 66,66%, ($p < 0,01$) and Lysozyme – up to 35,35% 6 month after the treatment. There were none immunological changes observed in children from the control group over the same period ($p < 0,05$).

Immunological characteristics of saliva experienced further improvement 12 month after the treatment in children from the main group that is demonstrated by reduction in level of IL-1 β by 32,82% and a climb in concentration of s IgA by 85,18%, ($p < 0,01$), lysozyme by 36,94% and IL-4 by 27,62%, ($p < 0,05$). Content of IgA and IgG in saliva of children from the main group remained at the same level as it was 6 month after the treatment 0,20 \pm 0,03 g/l and 0,35 \pm 0,02 g/l, accordingly.

The immunological parameters of saliva in the control group taken 12 month after the treatment did not differ from the initial data ($p < 0,05$), however, IgG 0,50 \pm 0,01 g/l has increased ($p < 0,01$) that indicates the chronic course of the process in periodontium.

In conclusion, it has to be summarized that changes reflected in local oral immunity parameters were influenced by the introduced correction and confirm its positive effect.

In the past decade the prevalence of plaque-induced gingivitis has increased in scholars that greatly raise the risk of periodontitis in young population. Development and progress of periodontal disorders is caused by local and general predisposing factors. The results of the surveys indicate the role of bad oral hygiene, dental deposits, malocclusion and deformations, general somatic disorders as well as ecological and endemic factors in development of gingivitis [15]. Some of the researches suggest the relationship between disturbances of energetic, protein, and mineral metabolism and the “well being” of maxillo-facial system. Periodontal health is also susceptible to hormonal and vitamin balance, especially in age related aspects. Mineral and vitamin deficiency also might lead to the worsening of non-specific resistance towards different harmful factors [16].

Pathogenesis of gingivitis consists of the main links typical for not-specific inflammation. The damage to the cells can be caused by one or more harmful factors that trigger release of enzymes (hydrolase, protease) and biological active substances (serotonin, histamine, bradikinine) and prostaglandin [17].

The local and general immune factors together with hormonal regulation of inflammation and vitamins withstand destruction of periodontal tissues controlling energetic and protein metabolism [18].

The treatment and prevention of gingivitis in scholars are dependent on achieving efficient control and elimination of the predisposing factors of the disease. Administration of pharmacological agents that improve the phosphorus-calcium metabolism and normalize vitamin balance together with elimination of dental deposits and other predisposing factors enable to enhance specific and non specific body's resistance. The further investigations in this field remain an actual problem of modern stomatology.

Conclusions.

1. The research has shown that 12 month since the recommended treatment there has been a notable decrease of anti-inflammatory cytokine IL-1 β in 1,5 times ($p < 0,01$) observed in children of

the main group and an increase of anti-inflammatory cytokine IL-4 in 1,3 times in contrast with the initial level ($p < 0,05$).

2. On the other hand, the amount of lysozyme in saliva of children from the main group has risen in 1,4 times comparing to initial statistic ($p < 0,05$) observed within 12 month after the recommended treatment.

3. Furthermore, there has been a tendency to the growth of s-Ig A by 85,18%, ($p < 0,01$) in children of the main group 12 month after the treatment.

As can be seen from the oral immunological changes there is a significant improvement of local oral immunity and reduction of periodontal inflammation after the recommended measures.

REFERENCES

1. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(Suppl 1):3–23.
2. Clerehugh V. Periodontal diseases in children and adolescents. *Br. Dent. J.* 2008;204 (8):469–471.
3. Albandar JM., Tinoco EM. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontology* 2000. 2002;29(1):153–176.
4. Al-Ghutaimel H, Riba H, Al-Kahtani S, Al-Duhaimi S. Common periodontal diseases of children and adolescents. *Int J Dent.* 2014;850674,7 pages.
5. Chauhan VS, Chauhan RS, Devkar N et al. Gingival and Periodontal Diseases in Children and Adolescents. *Journal of Dental & Allied Sciences.* 2012;1(1): 26–29.
6. Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M. et al. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J. Dent. Res.* 2014;93(11):1045–1053.
7. Philip M Preshaw. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health.* 2015;15(Suppl 1):S5.
8. American Academy of Periodontology. Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *J Periodontol.* 2001;72(12):1790–800.
9. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S17–S2.
10. TK Madiba, A Bhayat. Periodontal disease - risk factors and treatment options. *South African Dental Journal.* 2018;73(9):571–575.
11. Lang NP, Schätzle MA, Löe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2009;36(10 Suppl):3–8.
12. Albandar J. M., Rams, T.E. Risk factors for periodontitis in children and young persons. *Periodontology* 2000. 2002;29(1):207–222.
13. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T. E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2013;64(1): 57–80.
14. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients.* 2016;8(9):E530.
15. Persson GR. Perspectives on periodontal risk factors. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2008;10(3):71–80.
16. Shishinashvili TE, Tsagareli ZG, Khimshiashvili NB. The importance of local and general factors in development of inflammatory periodontal diseases in children and adolescents. *Georgian Med. News.* 2012;211:18–22.
17. Rescala B., Rosalem W., Teles RP. et al. Immunologic and

Microbiologic Profiles of Chronic and Aggressive Periodontitis Subjects. *Journal of Periodontology.* 2010;81(9):1308–1316.

18. Cabanilla L, Molinari G. Clinical considerations in the management of inflammatory periodontal diseases in children and adolescents. *J. Dent. Child.* 2009;76 (2): 101–108.

SUMMARY

EFFICACY OF MULTIVITAMINS AND LYSOZYME TABLETS IN COMPLEX MANAGEMENT OF PLAQUE-INDUCED GINGIVITIS IN CHILDREN: A COMPARATIVE BIOCHEMICAL STUDY

¹Bodnaruk Y., ²Oktysiuk Y., ¹Popovych Z.

Ivano-Frankivsk National Medical University, ¹Dental Postgraduate Department; ²Department of Pediatric Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Although the pathogenesis of periodontal lesions has not been sufficiently studied, recent studies show that plaque formation and host immune response are important factors. The purpose of this study was improving efficiency of plaque-induced gingivitis treatment in children with immunological correction of saliva by administration of polyvitamins and lysozyme tablets. We have examined 60 12-year-old children diagnosed with plaque-induced gingivitis and divided them into the main and control groups consisted of 30 children in each accordingly. The children of both groups were treated by sanitation and professional oral hygiene. The children of the main group besides were prescribed with multivitamins complex “Supervit” and tablets “Lizak”. The efficiency of the introduced complex we have assessed by contain of immunoglobulins A (IgA), immunoglobulins G (IgG), secretory immunoglobulin A (s-IgA), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 4 (IL-4) and lysozyme in saliva. After 6 month the treatment children from the main group showed a decline in concentration of IL-1 β by 30,06 % ($p < 0,01$), IgA by 33,34 %, IgG by 12,5 % ($p < 0,05$). The present data support the high efficiency of the introduced treatment that has been proved by positive progress of immunological indexes in saliva taken within six and 12 month since the research.

Keywords: children, gingivitis, saliva, interleukins, vitamins.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУЛЬТИВИТАМИНОВ И ЛИЗОЦИМНЫХ ТАБЛЕТОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БЛЯШЕЧНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Боднарук Ю.Б., ²Октисюк Ю.В., ¹Попович З.Б.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, ¹кафедра стоматологии последипломного образования; ²кафедра детской стоматологии, Украина

Известно, что образование зубных отложений и иммунная реакция организма являются значимыми факторами развития поражений пародонта.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения гингивита, вызванного зубным налётом, у детей с помощью коррекции иммунологического со-

става слюны путем применения поливитаминов и таблеток лизоцима.

Обследовано 60 детей в возрасте 12 лет, у которых диагностирован бляшечный гингивит. Дети разделены на основную и контрольную группы, 30 в каждой. Всем детям проводилась санация и профессиональная гигиена полости рта. Детям основной группы дополнительно назначали поливитаминный комплекс «Супервит» и сосательные таблетки «Лизак». Эффективность предложенного комплекса оценивалась по содержанию иммуноглобулинов А

(IgA), иммуноглобулинов G (IgG), секреторного иммуноглобулина А (s-IgA), интерлейкина 1β (IL-1β), интерлейкина 4 (IL-4) и лизоцима в слюне. Спустя 6 месяцев после лечения у детей основной группы отмечалось понижение концентрации IL-1β на 30,06% (p<0,01), IgA - на 33,34%, IgG - на 12,5% (p<0,05). Полученные данные выявили высокую эффективность проведенного лечения, что подтверждается прогрессом иммунологических показателей в слюне, взятых спустя 6 и 12 месяцев после исследования.

რეზიუმე

მულტივიტამინების და ლიზოციმური ტაბლეტების ეფექტურობა კბილის ნადებით გამოწვეული გინგივიტის კომპლექსური მკურნალობისას ბავშვებში: შედარებითი ბიოქიმიური კვლევა

¹ი.ბოდნარუკი, ²ი.უკტიისიუკი, ¹ზ.პოპოვიჩი

ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹დიპლომის შემდგომი განათლების სტრუქტურის კათედრა; ²ბავშვთა სტრუქტურის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კბილის ნადებით გამოწვეული გინგივიტის მკურნალობის ეფექტურობის ამაღლება ნერწყვის იმუნოლოგიური შემადგენლობის კორექციის გზით პოლივიტამინების და ლიზოციმის ტაბლეტების გამოყენების მეშვეობით.

გამოკვლეულია 12 წლამდე ასაკის 60 ბავშვი კბილის ნადებით გამოწვეული გინგივიტით. პაციენტები დაიყო ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებად, 30 თითოეულში. ყველა ბავშვს ჩატარდა პირის ღრუს სანაცია და პროფესიული ჰიგიენა. ძირითადი ჯგუფის ბავშვებს დამატებით დაენიშნათ პოლივიტამინური კომპლექსი “სუპერვიტი” და საწუწნი

ტაბლეტები “ლიზაკი”. გამოყენებული კომპლექსის ეფექტურობა შეფასდა იმუნოგლობულინების IgA, IgG, s-IgA, ინტერლეიკინების IL-1β, IL-4 და ლიზოციმის შემცველობით ნერწყვში. მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ ძირითადი ჯგუფის ბავშვებში აღინიშნა კონცენტრაციის შემცირება IL-1β-სი - 30.06%-ით (p<0,01), IgA - სი - 33.34%-ით, IgG - სი - 12.25%-ით (p<0,05). მიღებული შედეგებით დადგენილია ჩატარებული მკურნალობის მაღალი ეფექტურობა, რაც დასტურდება იმუნოლოგიური მაჩვენებლების პროგრესით კვლევიდან 6 და 12 თვის შემდეგ აღებულ ნერწყვში.

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ БОЛЕЗНИ

¹Крутихина С.Б., ^{1,2}Горелов А.В., ¹Сичинава И.В.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра детских болезней Института здоровья детей;

²ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, Периодическая болезнь) является аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием, относится к орфанным болезням. Более 100 тысяч населения мира на сегодняшний день страдают данным заболеванием, в основном, это народности средиземноморского бассейна (евреи-сефарды, турки, армяне, арабы) [1]. Частота носительства мутантных аллелей составляет от 1:56 у арабов до 1:5 у евреев-сефардов [2]. В последние годы отмечена тенденция к росту частоты заболеваемости, расширения географии ССЛ. В РФ также отмечено увеличение частоты случаев ССЛ у детей различных национальностей [1-8]. Ген, ответственный за развитие ССЛ (MEFV), локализован на коротком плече 16 хромосомы, при этом подавляющее большинство мутаций расположено в экзоне 10. На сегодняшний день определены более 300 мутантных вариантов последовательностей гена MEFV [1].

Клинически частыми проявлениями ССЛ у детей являются периодически повторяющиеся приступы лихорадки в сочетании с абдоминальными болями, артралгиями, торакалгиями. Абдоминальный болевой синдром при данной патологии сопровождается различными жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. Эндоскопические данные у данной категории детей крайне скудно описаны в литературе. Мутации гена MEFV, возможно, могут быть дополнительным модифицирующим генетическим фактором при некоторых иммуновоспалительных заболеваниях, в частности язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), ренальных васкулитах [10]. Например, частота БК, ассоциированная с периодической болезнью (ПБ), среди евреев-сефардов составляет около 0,5% в сравнении с 0.1% в популяции [11]. При таком сочетании ПБ имеет тяжелое течение с большей частотой приступов и развитием амилоидоза, а БК харак-

теризуется более поздним началом. Имеются данные о связи некоторых мутаций гена MEFV и течением ЯК и БК. Так, мутации M694V у больных ЯК ассоциированы с выраженным суставным синдромом в 19% случаев, а мутации E148Q у больных БК - с перианальными поражениями в 6.7% случаев [10]. В этнически значимых по ПБ популяциях рекомендуется генетическая диагностика мутаций MEFV при воспалительных заболеваниях кишечника, особенно при раннем начале ЯК у детей (в течение первых 3 лет жизни) и торпидном течении болезни [12]. Частым осложнением ССЛ является амилоидоз почек, ЖКТ и поджелудочной железы [12].

Целью исследования явилось определить частоту эндоскопических изменений желудочно-кишечного тракта у детей с семейной средиземноморской лихорадкой.

Материал и методы. Наблюдались 66 детей в возрасте от 4 до 18 лет с генетически подтвержденной ССЛ. Средний возраст больных составил $10,2 \pm 1,0$ г, средний возраст дебюта ССЛ - $2,89 \pm 0,59$ г, при этом средний возраст начала заболевания у девочек приходился на более ранний возраст ($2,56 \pm 0,39$ лет) в сравнении с мальчиками ($3,2 \pm 0,43$ лет). Среди обследованных детей с ССЛ преобладали мальчики - 40 (61%) против 26 (39%) девочек. Наиболее частым клиническим проявлением ССЛ было сочетание лихорадки и болевого абдоминального синдрома. 39 детей находились в приступном периоде ССЛ, 27 детей - вне приступа. Оценка степени тяжести ССЛ производилась по системе критериев Tel-Hashomer, выявлено, что у 21 (31,8%) больного отмечалась умеренная степень тяжести ПБ, у 41 (62,1%) - средне-тяжелое течение болезни, у 4 (6,1%) детей - тяжелое течение болезни. Проанализировали частоту мутантных

аллелей: компаунд-гетерозиготные мутации встречались у 26 (39,3%) детей, гомозиготные мутации - у 24 (36,7%), гетерозиготные мутации - у 16 (24,2%) больных.

Анализ национальной принадлежности выявил, что большинство детей были армянской национальности (42 - 63,6%), 8 (12,1%) азербайджанцы, 7 (10,6%) - уроженцы Дагестана, 4 (6,1%) - русские, 3 (4,5%) - чеченцы, 1 (1,5%) кабардинец, 1 (1,5%) грузин.

Для изучения состояния ЖКТ проанализированы жалобы со стороны ЖКТ, проведены эндоскопические исследования: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с диагностикой НР-инфекции, ректороманоскопия (РРС) или колоноскопия.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel «Пакет анализа» 2013 и пакета прикладных программ SPSS 15.0. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Помимо абдоминальных болей у больных ССЛ отмечались такие жалобы, как отрыжка, тошнота, рвота, изжога, метеоризм, диарея, запоры и снижение аппетита. Структура выявленных жалоб отражена на рис. 1.

Наиболее часто отмечались жалобы на рвоту (33,3% случаев), разжиженный стул (24,2%) и тошноту (16,7% случаев). Данные жалобы отмечались в 56,4% случаев у больных во время приступа ССЛ и в 51,9% случаев у больных вне приступа.

Всем детям проведена ЭГДС для эндоскопической оценки состояния ЖКТ. Вне зависимости от наличия приступа у больных отмечались эндоскопические изменения, которые представлены на рис. 2.

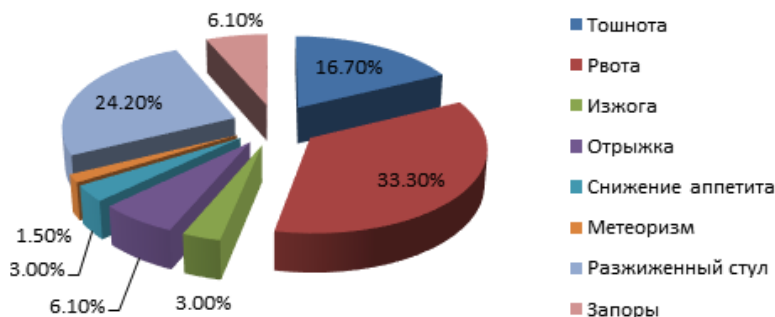


Рис. 1. Частота гастроэнтерологических жалоб у больных ССЛ

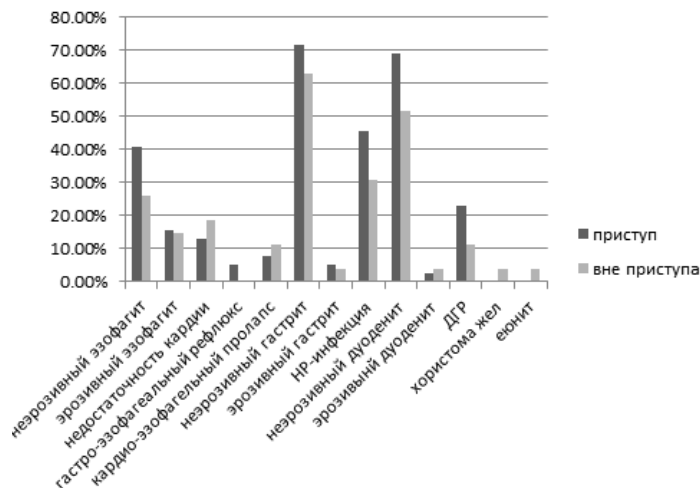


Рис. 2. Эндоскопические изменения, выявленные у больных ССЛ при проведении ЭГДС

Обращает внимание, что эрозивные изменения встречались у больных ССЛ как во время приступа, так и вне его, примерно, с равной частотой: в пищеводе - в 15,4% и 14,8%, в желудке - в 5,1% и 3,7%, в двенадцатиперстной кишке - в 2,6% и 3,7%, соответственно. Наличие НР-инфекции определялось с помощью «Хелипил»-теста и было практически одинаковым в подгруппах (у 45,6% больных в приступе и 37,0% больных вне приступа). Во время проведения ЭГДС у некоторых больных отмечались явления рефлюкса. Гастро-эзофагеальный рефлюкс встречался у 5,1% больных во время приступа, а дуодено-гастральный рефлюкс выявлен в 23,1% случаев у больных во время приступа и в 11,1% случаев у больных вне приступа ССЛ.

Значимой разницы по частоте эндоскопических изменений при проведении ЭГДС между подгруппами больных ССЛ не выявлено.

Мутации, ассоциированные с ССЛ, оказывают влияние на течение болезни и ее прогноз. Достоверно известно, что мутация М694V ассоциирована с более тяжелым течением и ранним развитием амилоидоза. Поэтому в проведенном исследовании изучено возможное влияние мутаций на клинко-эндоскопические проявления со стороны ЖКТ (рис. 3).

Значимо чаще явления эзофагита встречались у гомозигот (54,2% детей) в сравнении с компаунд-гетерозиготами (34,6% детей, $p=0,036$) и гетерозиготами (6,3% детей, $p=0,002$). Эндоскопические изменения, характерные для гастрита и дуоденита, встречались значимо чаще у больных с гомозиготными (79,2% и 75,0% случаев, соот-

ветственно) и компаунд-гетерозиготными (73,1% и 65,4% случаев, соответственно), чем у больных с гетерозиготными мутациями (43,8% случаев выявлены признаки гастрита, $p = 0,021$; в 37,5% случаев выявлен дуоденит, $p=0,018$). У гомозигот достоверно чаще отмечался дуодено-гастральный рефлюкс (33,3% случаев) в сравнении с гетерозиготами (6,3% случаев, $p=0,044$). Эрозивные изменения в пищеводе и желудке отмечались примерно с равной частотой у больных с различными мутациями. Эрозивные изменения в 12-перстной кишке встречались только у гомозигот (4,2% случаев) и компаунд-гетерозигот (3,8% случаев) и не выявлялись у гетерозигот. Однако достоверных отличий не выявлено.

У детей с различными мутациями М694V значимо чаще отмечались проявления неэрозивного эзофагита при гомозиготных вариантах (61%), чем при гетерозиготных (10%, $p<0,05$). Явления эрозивного дуоденита также встречались лишь у детей с гомозиготными мутациями М694V (5,6% детей). Явления неэрозивного гастрита отмечались чаще у детей с гомозиготными (83,3%) и гетерозиготными аллелями (80%), чем у компаунд-гетерозигот (56,2%). НР-инфекция и эрозивные изменения пищевода и желудка отмечались примерно с равной частотой у детей с различными аллелями М694V.

Детям с ПБ проведена ректороманоскопия с целью осмотра состояния нижних отделов толстого кишечника и забора биопсийного материала для определения амилоида. Одному ребенку проведена колоноскопия с взятием лестничной биопсии. Полученные результаты представлены на рис. 5.

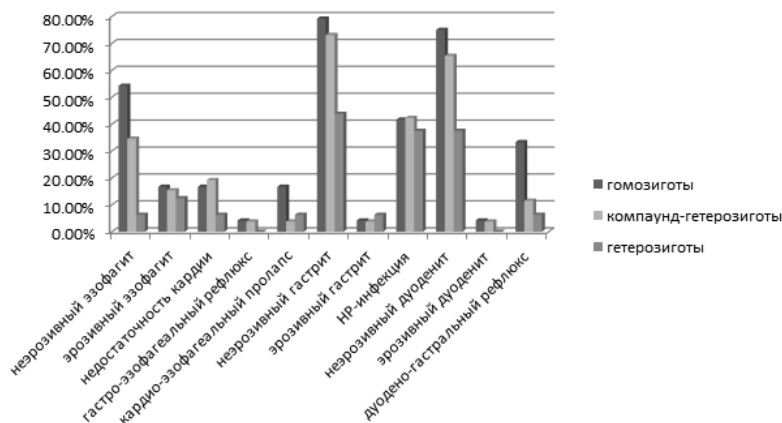


Рис. 3. Эндоскопические изменения при различных мутациях гена MEFV

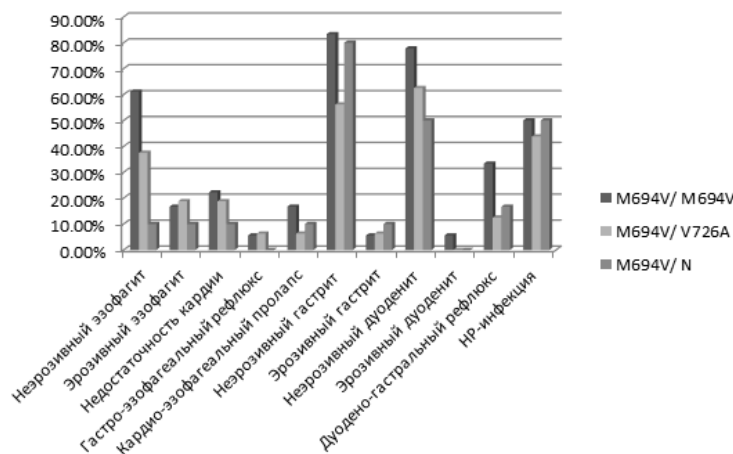


Рис. 4. Эндоскопические изменения у детей с различными аллелями мутации M694V

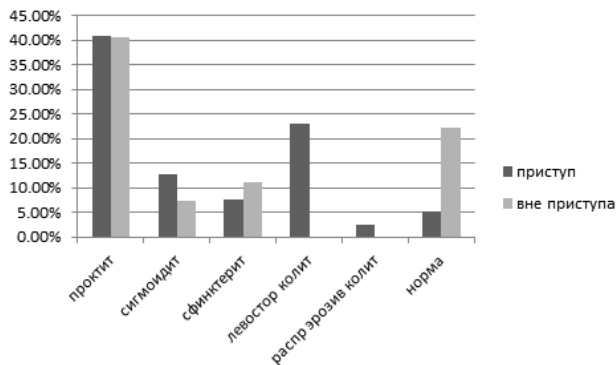


Рис. 5. Эндоскопические изменения толстой кишки у детей с ССЛ

У детей во время приступа ССЛ достоверно чаще отмечались изменения слизистой оболочки (СО) толстой кишки (в 5,1% отмечалась норма) в сравнении с детьми вне приступа (в 22,2% случаев не отмечалось изменений, $p=0,04$), явления левостороннего колита достоверно чаще встречались у детей во время приступа ССЛ (23,1% случаев), чем у детей вне приступа. Эрозивные изменения отмечались только у одного ребенка во время приступа, однако они были недостоверными. Признаки проктита и сфинктерита встречались примерно с равной долей у детей во время приступа и вне его. Изменения СО сигмовидной кишки выявлены у 12,8% детей с ССЛ, находящихся в приступе, и у 7,4% детей вне приступа.

Анализ частоты выявления тех или иных эндоскопических изменений толстой кишки у больных ССЛ при различных мутациях гена MEFV показал, что сфинктерит достоверно чаще встречался у гомозигот и гетерозигот (12,5% и 18,8% больных, соответственно), у компаунд-гетерозигот - не выявлен, $p=0,022$. Эрозивный колит отмечался лишь при гомозиготных мутациях - 4,2% случаев. Отсутствие каких-либо эндоскопических изменений отмечалось чаще у детей с компаунд-гетерозиготными (25% случаев) и гетерозиготными мутациями (12,5%), при гомозиготных мутациях - лишь в 4,2% случаев.

Абдоминальные боли у больных ССЛ во время приступа часто сопровождаются симптомами диспепсии: частота диспепсических жалоб у детей, согласно литературным данным, составляет до 39,8% [13]; у обследованных больных частота подобных жалоб составила 54,5%.

Эндоскопические изменения верхних отделов ЖКТ отмечались у детей с ССЛ: явления рефлюкс-эзофагита регистрировались в 9% случаев, гастрит - в 32%, в 2% случаев отмечались эрозивно-язвенные поражения желудка [14], что отличается от полученных нами данных (эзофагит - в 41% случаев, гастрит - в 71,8% случаев, эрозивные изменения в желудке - в 5,1% случаев). НР-инфекция встречается у больных ССЛ почти 45% случаев, что отличается от литературных данных (почти 12% детей) [14].

Воспалительные изменения СО толстой кишки у больных ассоциированы с приступом ССЛ, что подтверждается данными литературы: частота таких изменений колеблется в пределах от 30 до 33% детей [15], у исследуемых нами больных воспалительные изменения СО толстой кишки отмечались почти 95% во время приступа и почти 78% у детей вне приступа.

Следует отметить, что больные с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями чаще имеют эндоскопи-

ческие изменения СО ЖКТ в сравнении с гетерозиготами, однако подобных данных в литературе не обнаружено.

Таким образом, у детей с ССЛ как во время приступа, так и вне его нередко отмечаются эрозивные процессы в верхних отделах ЖКТ, а в нижних отделах - воспалительные изменения СО, что диктует необходимость проведения эндоскопических исследований ЖКТ. Данная группа детей должна находиться под тщательным наблюдением гастроэнтеролога в любой фазе болезни. Дети с некоторыми гомозиготными мутациями и компаунд-гетерозиготными мутациями гена MEFV могут иметь более тяжелое течение ССЛ, сопровождающееся выраженными симптомами и эндоскопическими изменениями со стороны ЖКТ, что требует более частого обследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Fujikura K. «Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences». *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2015; vol. 3(4), p. 272-282.
- Ozdogan H, Ugurlu S. *Familial Mediterranean Fever*. *Presse Med*. 2019 Feb; 48(1 Pt 2): e61-e76. doi: 10.1016.
- Лянгасова О.В., Машкина Е.В, Луценко Е.В. и др. «Исследование спектра мутаций гена MEFV в Ростовской области». *Живые и биокосные системы*. №8, 2014.
- Пагава К.И., Саркисян Т.Ф., Шонвадзе Д.Н., Коринтели И.А., Айрапетян А.С., Эгиазарян А.Р. Семейная средиземноморская лихорадка у детей и подростков в Грузии. *Georgian Medical News*. 2014; 237:99-102.
- Konstantopoulou K, Kanta A. *Familial Mediterranean fever seems to be not uncommon in Greece*. *European Journal of Human Genetics* 2004;12:85-86
- La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, Kone-Paut I, Touitou I, Manna R. *Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy*. *European Journal of Human Genetics* 2003;11(1):50-56
- Özen S. Update on the epidemiology and disease outcome of Familial Mediterranean Fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(2):254-260.
- Pagava K, Rauscher B, Korinteli IA, Kriedshausen G, Oberkanins Ch. *Familial Mediterranean Fever in Georgia*. *Georgian Medical News*. 2014; Mai;230:79-82
- Ekinci RMK., Balci S., Akay E., Tumgor G. «Frequency of functional gastrointestinal disorders in children with familial Mediterranean fever.» *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):921-926.
- Beser O.F., Cokugras F. C., Kutlu T. «Association of familial Mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease». *Turk Pediatri Ars*. 2014, Vol. 49(3), p.198-202.
- Akar T., Dindar G., Malkoc D. et al. «Newly Diagnosed Crohn's Disease in Patient with Familial Mediterranean Fever». *Arch Iran Med*. 2016; 19(3): 225-8.
- Амарян Г.Г., Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С., «Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты». Методическое пособие. Ереван-2012. С. 6-8, с. 13, с.50-52, с.68-70.
- Ekinci RMK., Balci S., Akay E., Tumgor G. «Frequency of functional gastrointestinal disorders in children with familial Mediterranean fever.» *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):921-926.
- Sağ E., Demir F., Saygın İ., Kalyoncu M., Çakır M. «Endoscopic Findings of Children with Familial Mediterranean

Fever», *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018 Oct; 21(4): 271–277. doi: 10.5223 / pghn.2018.21.4.271.

15. Gurkan O.E., Dalgic B. Gastrointestinal mucosal involvement without amyloidosis in children with Familial Mediterranean fever. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57 (3):319-23. doi: 10.1097 / MPG.0b013e318295fc65.

SUMMARY

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN CHILDREN: ENDOSCOPIC CONDITION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN DIFFERENT PERIODS OF THE DISEASE

¹Krutikhina S., ^{1,2}Gorelov A., ¹Sichinava I.

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service of Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance (Rosпотребнадзор), Moscow, Russia

Family Mediterranean fever (FMF, Periodic disease) is a hereditary autosomal recessive disease and belongs to orphan diseases. Abdominal pain syndrome in this pathology is accompanied by various complaints from the gastrointestinal tract. The aim of the study was to study the state of the gastrointestinal tract in children with FMF. We observed 66 children aged 4 to 18 years with genetically confirmed FMF. The most frequent complaints were complaints of vomiting – 33.3% of cases and liquefied stools – 24.2% and nausea - 16.7% of cases. Erosive changes in the upper gastrointestinal tract were most often observed in the esophagus (up to 15.4%) during the attack and outside it. In endoscopic examination of the colon during the attack, changes in CO were significantly more common.

Keywords: family mediterranean fever, gastrointestinal tract in children.

РЕЗЮМЕ

СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ БОЛЕЗНИ

¹Крутихина С.Б., ^{1,2}Горелов А.В., ¹Сичинава И.В.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра детских болезней Института здоровья детей; ²ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, Периодическая болезнь) является наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием и относится к орфанным болезням. Абдоминальный болевой синдром при данной патологии сопровождается различными жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта.

Целью исследования явилось определение состояния желудочно-кишечного тракта у детей с семейной средиземноморской лихорадкой.

Наблюдались 66 детей в возрасте от 4 до 18 лет с генетически подтвержденной ССЛ. Наиболее частыми жалобами

являлись рвота (33,3%), разжиженный стул (24,2%) и тошнота (16,7%). Эрозивные изменения верхних отделов ЖКТ чаще отмечались в пищеводе (до 15,4%) во время приступа и вне его. При эндоскопическом обследовании толстой кишки во время приступа достоверно чаще встречались изменения СО.

Таким образом, у детей с ССЛ как во время приступа, так и вне его нередко отмечаются эрозивные процессы в верхних отделах ЖКТ, а в нижних отделах - воспалительные изменения слизистой оболочки, что диктует необходимость проведения эндоскопических исследований ЖКТ. Данная группа детей должна находиться под тщательным наблюдением гастроэнтеролога в любой фазе болезни. Дети с некоторыми гомозиготными мутациями и компаунд-гетерозиготными мутациями гена MEFV могут иметь более тяжелое течение ССЛ, сопровождающееся выраженными симптомами и эндоскопическими изменениями со стороны ЖКТ, что требует более частого обследования.

რეზიუმე

ოჯახური ხმელთაშუა ზღვის ცხელება ბავშვებში: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ენდოსკოპიური სურათი დაავადების სხვადასხვა პერიოდებში

¹ს.კრუტიხინა, ^{1,2}ა.გორელოვი, ¹ი.სიჩინავა

¹მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმეიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, ბავშვთა დაავადებათა კათედრა; ²ეპიდემიოლოგიის ცენტრალური სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, მოსკოვი, რუსეთი

ოჯახური ხმელთაშუა ზღვის ცხელება (ოხც, პერიოდული დაავადება) წარმოადგენს მემკვიდრეობით ავტოსომურ-რეცესიულ დაავადებას და მიეკუთვნება ორფანულ დაავადებათა რიცხვს. აღნიშნული პათოლოგიის დროს აბდომინური ტკივილის სინდრომს თან ახლავს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ სხვადასხვა ჩვილები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მდგომარეობის შესწავლა ოჯახური ხმელთაშუა ზღვის ცხელებით დაავადებულ ბავშვებში.

დაკვირვება მიმდინარეობდა 4-დან 18 წლამდე ასაკის 66 ბავშვზე გენეტიკურად დადასტურებული ოხც-ით. დაავადებულ ბავშვებს აღინიშნებოდათ შემდეგი ჩვილები: 33,3% შემთხვევაში გულისრევა, 24,2% - თხიერი განავალი, 16,7% - ღებინება.

ეროზიული ცვლილებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა განყოფილებაში უფრო ხშირად აღინიშნებოდა საყლაპავის არეში (15,4%). მსხვილი ნაწლავის ენდოსკოპიური დათვალიერების დროს შეტევის პირობებში ხშირად აღინიშნებოდა ლორწოვანი გარსის ცვლილებები.

ავტორების დასკვნით, ბავშვებში ოხც ხშირად მიმდინარეობს ეროზიული პროცესებით კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა განყოფილებებში, ხოლო ქვედა ნაწილებში კი ლორწოვანი გარსის ანთებით.

ყოველივე ზემოაღნიშნული დღის წესრიგში აყენებს ენდოსკოპიური კვლევის ჩატარების და გასტროენტეროლოგის კონსულტაციის აუცილებლობას დაავადების ნებისმიერ ფაზაში.

ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ В УСЛОВИЯХ НИЗКОЙ ЧАСТОТЫ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹Данилов А.И., ¹Козлов С.Н., ¹Жаркова Л.П., ²Свиридов В.Ю., ²Свиридова Ю.В., ²Багатурия Г.О., ¹Евсеев А.В.

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

Согласно современным исследованиям, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет около 10 случаев на 100 тыс. населения в год. Несмотря на внедрение современных методов диагностики, установленных алгоритмов проведения бактериологического исследования крови, использование схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при ИЭ остается высокой, составляя более 20% [1,2].

В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска ИЭ. Наиболее значимую роль играют инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции, что привело к смене ведущего возбудителя, которым в настоящее время является *S. aureus* [3,4].

В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [3,5].

Своевременная диагностика и последующее назначение АМТ способствуют кардинальному снижению рисков развития анатомических изменений клапанного аппарата сердца при ИЭ. Вместе с тем, в большинстве случаев адекватное назначение АМТ при данной патологии происходит только в условиях оказания высокоспециализированной медицинской помощи [3].

Высокие показатели летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические и геморрагические проявления, а также поражение внутренних органов различной локализации [5,6].

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явился анализ сложившейся практики ведения пациентов с ин-

фекционным эндокардитом в условиях низкой выделения этиологически значимых возбудителей в Российской Федерации.

Материал и методы. Проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии ИЭ, состоящее из 2 частей: ретроспективной (январь 2006 г. - август 2011 г.) и проспективной (сентябрь 2011 г. - декабрь 2018 г.).

В исследование включены пациенты обоего пола всех возрастных групп. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke [7,8]. Критериями включения в исследование являлись: наличие диагноза определенного или вероятного ИЭ в медицинской карте стационарного больного, забор хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, доступность медицинской документации для заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента.

В исследование включено 406 (в ретроспективной части – 240, в проспективной части – 166) пациентов с ИЭ, средний возраст которых составил 43,5±16,0 лет. В структуре пациентов преобладали лица мужского пола (таблица).

Пациенты находились на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации (Смоленск, Москва, Архангельск, Казань, Омск, Санкт-Петербург, Тюмень, Якутск, Ярославль).

Идентификация микроорганизмов проводилась согласно рутинной локальной практики. Кровь, взятая во флаконы BACTEC Plus Aerobic/F Culture Vials и BACTEC Plus Anaerobic/F Culture Vials, инкубировалась в гемоанализаторе BACTEC 9050, в котором автоматически регистрировались случаи появления роста микроорганизмов во флаконе.

Эффективность назначенных препаратов оценивалась в соответствии с записями в медицинской карте стационарного больного на основании улучшения общего состояния пациента, исчезновения симптомов интоксикации, положи-

Таблица. Характеристика включенных в исследование случаев ИЭ

Характеристика	Январь 2006 г. - август 2011 г.	Сентябрь 2011 г. - декабрь 2018 г.	Весь период
Возраст, М±m	42,5±15,4	45,0±16,7	43,5±16,0
Пол: мужчины женщины	155/240 (64,6%) 85/240 (35,4%)	124/166 (74,7%) 42/166 (25,3%)	279/406 (68,7%) 127/406 (31,3%)
Локализация поражения: митральный клапан аортальный клапан трикуспидальный клапан клапан легочной артерии	103/240 (42,9%) 88/240 (36,7%) 84/240 (35,0%) 1/240 (0,4%)	74/166 (44,6%) 66/166 (39,8%) 57/166 (34,3%) 1/166 (0,6%)	177/406 (43,6%) 154/406 (37,9%) 141/406 (34,7%) 2/406 (0,5%)
Тип клапана: нативный клапан протезированный клапан	217/240 (90,4%) 23/240 (9,6%)	138/166 (83,1%) 28/166 (16,9%)	355/406 (87,4%) 51/406 (12,6%)

тельной динамики при проведении бактериологического исследования крови и эхокардиографии.

В ходе исследования учитывались анамнестические и клинические данные каждого пациента, которые вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты и вводились с использованием метода двойного ввода в специализированную базу данных, разработанную на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP.

Результаты и обсуждение. Бактериологическое исследование крови в общей структуре исследования проводилось многократно в 52,7% случаев, однократно - в 47,3% (рис. 1). Отмечена отрицательная динамика кратности проведения данного исследования в проспективной части в сравнении с ретроспективной ($p > 0,05$).

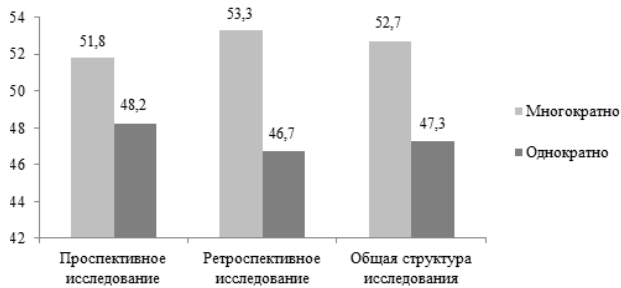


Рис. 1. Кратность проведения бактериологического исследования крови, %

Своевременность проведения бактериологического исследования крови в общей структуре исследования отмечена в 20,9% случаев (рис. 2). При этом статистически значимых различий в проведении исследования до и после назначения АМТ между проспективной и ретроспективной частью исследования не выявлено ($p > 0,05$).

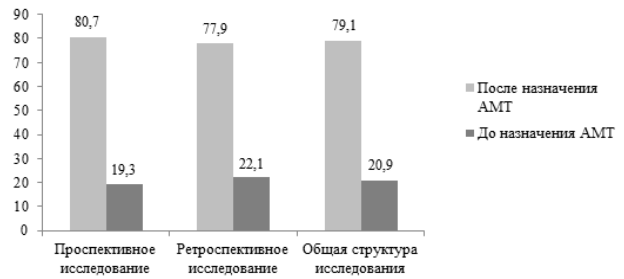


Рис. 2. Отношение времени проведения бактериологического исследования крови к назначенной АМТ

В общей структуре исследования из 406 случаев в 144 (35,5%) выделен этиологически значимый возбудитель. Преобладали грамположительные микроорганизмы – 130 (90,3%), а среди них – *S. aureus* – 67 (46,5%) от всех выделенных возбудителей (рис. 3).

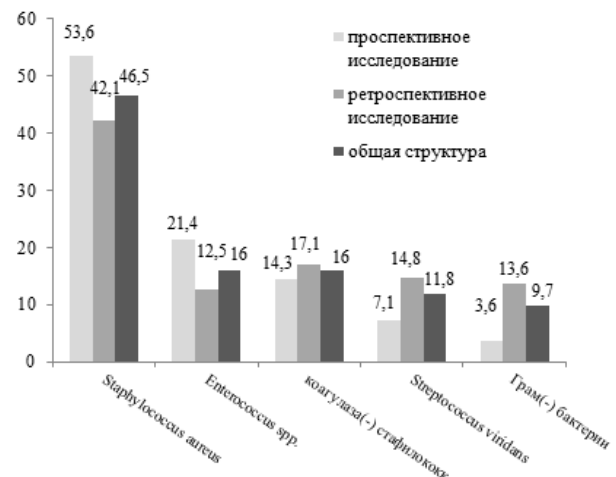


Рис. 3. Структура выделенных возбудителей

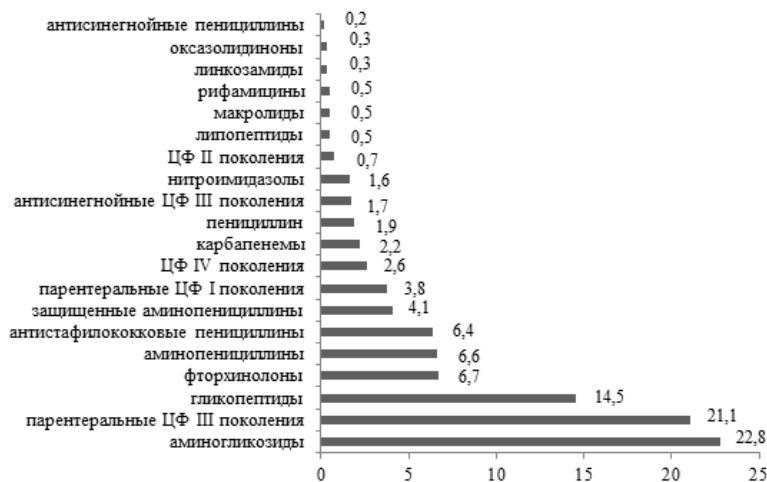


Рис. 4. Выбор антимикробных препаратов при стартовой терапии ИЭ, %

В качестве стартовой терапии в общей структуре исследования комбинированная АМТ использовалась только в 40,7%, монотерапия – в 59,3% случаев. При этом наиболее часто назначались аминогликозиды - 22,8%, парентеральные цефалоспорины III поколения - 22,1% и гликопептиды - 14,5% (рис. 4).

Среди схем стартовой АМТ в качестве монотерапии наиболее часто назначались цефтриаксон и ванкомицин - 17,0% и 7,2%, соответственно. При проведении комбинированной терапии чаще других назначались сочетания ампициллина или ванкомицина с гентамицином - 6,2% и 5,9%, соответственно.

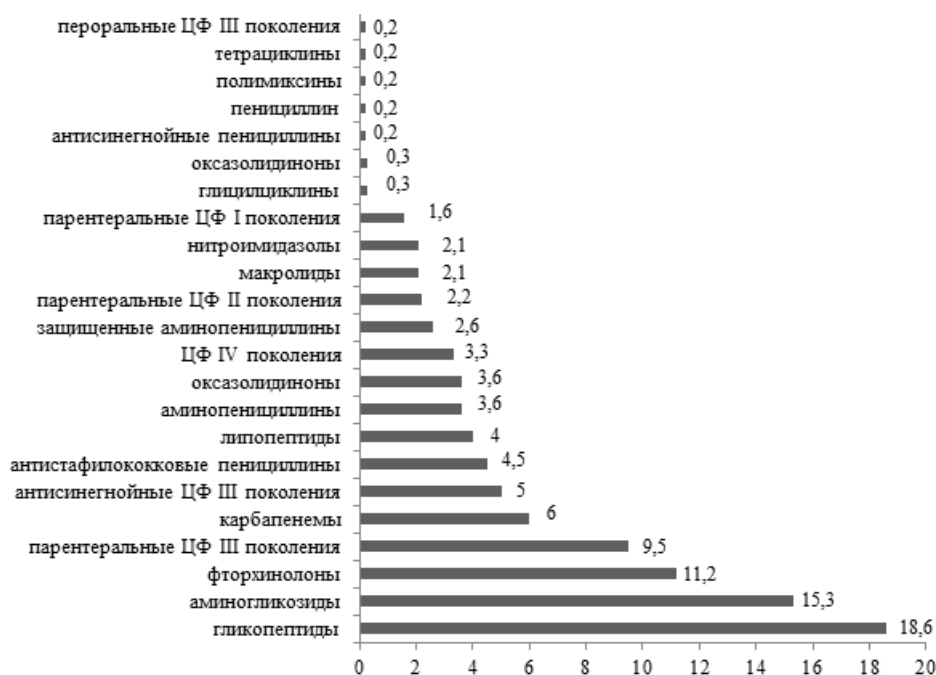


Рис. 5. Выбор антимикробных препаратов при смене терапии ИЭ, %

Эффективность стартовой АМТ в общей структуре исследования имела следующие градации: выздоровление – 6,4%, улучшение – 44,9%, отсутствие эффекта – 45,2%, ухудшение – 0,7%, летальный исход – 2,7%.

В 66,9% случаев стартовая АМТ была изменена. При этом наиболее часто назначались гликопептиды – 18,6%, аминогликозиды – 15,3%, фторхинолоны – 11,2% и парентеральные цефалоспорины III поколения – 9,5% (рис. 5).

При смене АМТ в общей структуре исследования в качестве монотерапии наиболее часто применялись ванкомицин – 7,0% и гентамицин – 4,4%. При комбинированной терапии чаще других назначались комбинации ванкомицина с аминогликозидами (гентамицин и амикацин – 2,2%).

Эффективность АМТ в данной ситуации несколько повысилась. В большинстве случаев отмечались улучшение – в 75,3% и выздоровление – в 10,3%. Отсутствие эффекта зафиксировано в 3,3%, летальный исход – в 11,1%.

Характеризуя результаты бактериологического исследования крови в Российской Федерации, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей [2]. В настоящем исследовании этиология установлена в 35,5%. Ключевое значение в данной ситуации имеет тот факт, что в подавляющем большинстве случаев, согласно проведенному исследованию в 79,1%, забор образцов крови проводился после назначения АМТ.

Возбудителями ИЭ потенциально могут быть многие микроорганизмы, большинство из которых являются грамположительными. Вместе с тем, за последние десятилетия в этиологической структуре ИЭ произошли существенные изменения, в частности ведущим возбудителем вместо группы *S. viridans* стал *S. aureus* [2, 4]. В связи с этим, следует отметить необоснованность высокой частоты назначения цефалоспоринов III поколения, не проявляющих должной активности в отношении стафилококков, без предшествующего выделения возбудителя.

Несмотря на отсутствие по сей день четких доказательств преимущества комбинированной терапии ИЭ над монотерапией, в ряде случаев комбинированный характер терапии

имеет принципиально важное значение. Согласно данным некоторых литературных источников, комбинированная АМТ способствует профилактике рецидивов и снижению длительности терапии, в особенности в случае энтерококковой этиологии [5]. В соответствии с результатами проведенного исследования, в ходе стартовой АМТ доля комбинированной терапии составила 40,7%.

Наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с ИЭ являются сочетания β-лактамов и гликопептидов с аминогликозидами II поколения [5], что подтверждается данными настоящего исследования, согласно которым самыми частыми комбинациями среди всех схем при стартовой АМТ были сочетания ампициллина или ванкомицина с гентамицином, 6,2% и 5,9%, соответственно.

Следует отметить, что, согласно существующим рекомендациям, при назначении аминогликозидов у пациентов с ИЭ предпочтение следует отдавать стрептомицину или гентамицину [5,6]. В связи с этим, назначение амикацина, не обладающего необходимой при терапии ИЭ активностью в отношении грамположительных кокков, в ходе стартовой АМТ (2,7%) и при ее смене (2,2%) следует признать некорректным.

В условиях того, что пациенты с ИЭ имеют потенциально полиорганную, в том числе почечную недостаточность, одновременное назначение гликопептидов и аминогликозидов в течение длительного времени существенно повышает риски развития и прогрессирования нефропатии. Подтверждением этому служит тот факт, что в последнее время появляется все больше работ, в которых доказываются эффективность и снижение риска возникновения нежелательных реакций при применении более безопасных сочетаний, в частности комбинации ампициллина с цефтриаксоном в отношении *Enterococcus faecalis* [10,11].

С учетом увеличения частоты развития бактериемии, вызванной MRSA, проведено достаточно большое количество исследований, затрагивающих вопрос сравнения стандартной схемы (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. Согласно результатам подавляющего количества этих исследова-

дований, даптомицин не уступает стандартной схеме и его назначение при бактериемии, вызванной MRSA, является оправданным. Дополнительными его преимуществами являются более быстрый бактерицидный эффект в сравнении с ванкомицином и отсутствие потенциальной нефротоксичности [5]. При стартовой АМТ в ходе настоящего исследования даптомицин назначался в 0,5%, при смене АМТ – в 4,0%. Крайне низкую частоту назначения данного препарата в Российской Федерации можно объяснить его высокой стоимостью.

Одним из антимикробных препаратов, активным в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, является линезолид [9]. При стартовой АМТ он был назначен в 0,3%, при ее смене – в 3,6%. Вместе с тем, следует отметить, что данный препарат обладает бактериостатическим действием, что существенно ограничивает его использование при ИЭ.

Согласно данным проведенного исследования доля фторхинолонов при стартовой АМТ составила 6,7%, при смене терапии – 11,2%. С учетом того, что согласно существующим рекомендациям, фторхинолоны входят лишь в схемы терапии ИЭ с доказанной этиологией (бактерии группы НАСЕК, атипичные микроорганизмы), столь частое их назначение является ошибочным [5].

Парентеральный путь введения антимикробных препаратов при терапии ИЭ является более предпочтительным. Однако, в ряде случаев, например, у лиц, длительно имеющих в анамнезе инъекционную наркоманию, этот путь введения может быть затруднен из-за поражения вен. В связи с этим, в течение последних лет изучается потенциальная возможность применения перорального пути введения препаратов при АМТ у пациентов с ИЭ. Наиболее часто назначаемыми антимикробными препаратами при данном виде терапии являются аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), оксазолидиноны (линезолид) и рифампицин. При этом следует отметить, что в случае стафилококковой природы инфекционного процесса, пероральный путь введения антимикробных препаратов возможен исключительно на фоне положительной динамики двухнедельной парентеральной терапии [5,6].

Длительность АМТ пациентов с ИЭ составляет 4-6 недель, в ряде случаев достигает 8 недель. Однако, не всегда имеется возможность столь длительной госпитализации пациента. В связи с этим, на сегодняшний день имеются данные о потенциальной возможности применения амбулаторной парентеральной АМТ. При этом необходимо учитывать, что данный вид терапии имеет ограничения и она допустима лишь тогда, когда у изначально госпитализированного в стационар пациента отмечается положительная клиническая динамика, отсутствуют серьезные риски развития осложнений и существуют необходимые условия ухода за пациентом в амбулаторных условиях [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // *Lancet* 2015; 385: 1219-1228.
2. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Этиология инфекционного эндокардита в России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2015; 17(1): 4-10.
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом

в Российской Федерации // *Антибиотики и химиотерапия* 2017; 62(1-2): 30-34.

4. Моисеев В.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л. Эпидемиология и клиническое течение современного инфекционного эндокардита (по данным муниципальной больницы) // *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23(3): 62-66.
5. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *Eur Hear J* 2015; 36(44): 3075-3128.
6. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et. al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438-2488.
7. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // *Am J Med* 1994; 96(3): 200-209.
8. Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 633-638.
9. Cancan Gursul N., Vardar I., Demirdal T. et. al. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis // *Journal of Infection in Developing Countries* 2016; 10(5): 478-487.
10. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // *Heart* 2014; 100(13): 996-998.

SUMMARY

PRACTICE OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN CONDITIONS OF LOW FREQUENCY OF ETIOLOGICALLY SIGNIFICANT PATHOGENS IN THE RUSSIAN FEDERATION

¹Danilov A., ¹Kozlov S., ¹Zharkova L., ²Sviridov V., ²Sviridova Yu., ²Bagaturiya G., ¹Evseev A.

¹Smolensk State Medical University; ²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

The article presents the results of a multicenter study of the etiology, antibiotic sensitivity and pharmacoepidemiology of infective endocarditis in the Russian Federation. The purpose of this study is to analyze the current practice of management of patients with infective endocarditis in conditions of low frequency of etiologically significant pathogens in the Russian Federation. The study included patients of both sexes of all age groups with definite and probable infective endocarditis. 406 cases of infective endocarditis (240 in retrospect and 166 in the prospective part) were analyzed. Etiologically significant pathogen was isolated in 144 cases (35.5%). The structure of pathogens was dominated by gram (+) cocci (90.3%), most often - *Staphylococcus aureus* (46.5% of all isolated pathogens). Aminoglycosides (22.8%), parenteral cephalosporins of the III generation (22.1%) and glycopeptides (14.5%) were most frequently used in the course of starting antimicrobial therapy. When changing the mode of antimicrobial therapy, glycopeptides (18.6%), aminoglycosides (15.3%), fluoroquinolones (11.2%) and parenteral

cephalosporins of generation III (9.5%) were most often prescribed.

Keywords: infective endocarditis, bacteriological examination of blood, etiological structure, antimicrobial therapy.

РЕЗЮМЕ

ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ В УСЛОВИЯХ НИЗКОЙ ЧАСТОТЫ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹Данилов А.И., ¹Козлов С.Н., ¹Жаркова Л.П.,
²Свиридов В.Ю., ²Свиридова Ю.В., ²Багатурия Г.О.,
¹Евсеев А.В.

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

В статье представлены результаты многоцентрового исследования этиологии, антибиотикочувствительности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита в Российской Федерации.

Целью исследования явился анализ сложившейся практики ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в условиях низкой частоты выделения этиологически значимых возбудителей в Российской Федерации.

В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным инфекционным эндокардитом. Проанализировано 406 (в ретроспективной – 240, в проспективной части – 166) случаев инфекционного эндокардита. Этиологически значимый возбудитель выделен в 144 (35,5%) случаях. Среди возбудителей преобладали грам(+) кокки (90,3%), чаще - *Staphylococcus aureus* (46,5% от всех выделенных возбудителей). В ходе назначения стартовой антимикробной терапии наиболее часто применялись аминогликозиды (22,8%), парентеральные цефалоспорины III поколения (22,1%) и гликопептиды (14,5%). При смене режи-

ма антимикробной терапии наиболее часто назначались гликопептиды (18,6%), аминогликозиды (15,3%), фторхинолоны (11,2%) и парентеральные цефалоспорины III поколения (9,5%).

რეზიუმე

ინფექციური ენდოკარდიტის მქონე პაციენტების მართვის პრაქტიკა რუსეთის ფედერაციაში ეტიოლოგიურად მნიშვნელოვანი პათოგენების დაბალი სიხშირის პირობებში

¹ა.დანილოვი, ¹ს.კოზლოვი, ¹ლ.ჯარკოვა, ²ვ.სვირიდოვი, ²ი.სვირიდოვა, ²გ.ბაღათურია, ¹ა.ევსეევი

¹სმოლენსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²სანკტ-პეტერბურგის სახელმწიფო პედიატრიული სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთის ჯანდაცვის სამინისტრო, რუსეთი

სტატიაში წარმოდგენილია ეტიოლოგიის, ანტიბიოტიკების მგრძობელობისა და ინფექციური ენდოკარდიტის ფარმაკოპიდემოლოგიის მულტიცენტრული შესწავლის შედეგები რუსეთის ფედერაციაში. კვლევის მიზანს წარმოადგენს რუსეთის ფედერაციაში ეტიოლოგიურად მნიშვნელოვანი პათოგენების დაბალი სიხშირის პირობებში ინფექციური ენდოკარდიტის მქონე პაციენტების მართვის არსებული პრაქტიკის ანალიზი. კვლევაში შედიოდა ყველა ასაკობრივი ჯგუფის ორივე სქესის პაციენტები განსაზღვრული და სავარაუდო ინფექციური ენდოკარდიტით. გაანალიზებულია ინფექციური ენდოკარდიტის 406 შემთხვევა (240 რეტროსპექტში და 166 პერსპექტიულ ნაწილში). ეტიოლოგიურად მნიშვნელოვანი პათოგენი იზოლირებული იყო 144 (35,5%) შემთხვევაში. გამომწვევეებს შორის დომინირებდა გრამ(+) კოკი (90,3%), უფრო ხშირად - სტაფილოკოკის აურუსი (ყველა იზოლირებული პათოგენის 46,5%). ანტიმიკრობული თერაპიის დაწყებისას ყველაზე ხშირად იყენებდნენ ამინოგლიკოზიდებს (22,8%), III თაობის პარენტერალურ ცეფალოსპორინებს (22,1%) და გლიკოპეპტიდებს (14,5%). ანტიმიკრობული თერაპიის რეჟიმის შეცვლისას ხშირად ინიშნება გლიკოპეპტიდები (18,6%), ამინოგლიკოზიდები (15,3%), ფტორხინოლონები (11,2%) და III თაობის პარენტერალური ცეფალოსპორინები (9,5%).

MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF SPORADIC INCLUSION BODY MYOSITIS

¹Shakarishvili R., ¹Kvirkvelia N., ²Nikolaishvili I., ¹Nebadze E.

¹Petre Sarajishvili Institute of Neurology; ²Grigol Robakidze University, Tbilisi, Georgia

Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is the most common acquired inflammatory myopathy in middle and older persons. It's distinguished from other inflammatory myopathies clinically by its selective pattern of muscle weakness and atrophy and progressive clinical course and pathologically by the combination of inflammatory and degenerative features with multi-protein aggregates in muscle tissue [5,7]. The etiology and pathogenesis of the disease have not been fully studied to date, leading to the absence of gold standard diagnostic tests and hampering timely diagnosis. Trends in treatment remain a subject of discussion today. All of this proves a restless interest in studying the etiopathogenic mechanisms of inclusion body myositis.

The purpose of this work is to review and formulate the final data in the medical literature on clinical phenotypes of sIBM, global prevalence, genetic predisposition, diagnostic criteria and treatment that will facilitate timely detection and adequate treatment of the disease.

sIBM was first described in 1971 by Yunis and Samaha. This disease most commonly found in patients over the age of 50, but rarely also described in children. Men get sick 3 times more often than women [5,16].

There is a wide variety of data on the spread of the disease. In Europe prevalence ranges from 4.3×10^{-6} per million to 33×10^{-6} , while in the United States, a prevalence of 71×10^{-6} was reported in Olmsted Country. The prevalence of the disease in Australia ranges from 14.9 to 50.5 million [13,18]. However, the data are not reliable due to the frequent misdiagnosis of the disease. Variable prevalence of the disease may also be due to different frequency of HLA-DRB1 allele which is strongly associated with the disease [14].

The complex and multifactorial pathogenesis of sIBM is not yet fully understood. Muscle biopsy reveals a coexistence of autoimmune and degenerative changes, but which is the initiating factor and how the two processes are related is not yet known. Muscle fiber degeneration is characterized by eosinophilic deposits within fibers, and rimmed vacuoles, which is likely the result of nuclear degeneration [3,15]. According to some researchers, the multi-protein congophilic aggregates that accumulate within aged muscle fibers initiate the inflammatory reaction, recently reviewed in [1,9]. These multi-protein deposits include amyloid precursor protein-amyloid-beta 42 and phosphorylated tau, alpha-synuclein, myostatin, dysferlin, and many other proteins, and are associated with impairment of both proteasomal function and autophagic pathways [3,15].

sIBM was initially classified in the group of idiopathic inflammatory myopathies, but unlike dermatomyositis and polymyositis does not respond to immunosuppressive therapy and characterized by selective muscle weakness and atrophy that distinguished it from other inflammatory myopathies. Despite this, there is still much evidence suggesting sIBM may be an autoimmune disorder [2]. Biopsy reveals CD8+ T-cell predominant inflammatory cell infiltrate with invasion of non-necrotic fibers, which express MHC-I and II antigens on the sarcolemma [6,11]. Autoinvasive CD8+ T cells clonally expanded with a restriction in the complementarity-determining region 3 of the T-cell receptors, which persist for years [6]. Patients with sIBM, compared to healthy

individuals, have higher levels of Th1-associated cytokines and chemokines in association with a deficiency of circulating regulatory T-cells. IBM is often associated with other autoimmune conditions such as Sjogren's disease [1,2], immunodeficiency disorder, including HIV and human T-cell leukemia virus (HTLV) infection, and has recently been associated with a circulating auto-antibody to cytosolic-5'-nucleotidase 1A. There is also strong association with MHC Class II HLA-DRB1 03:01 allele [6,11,14].

Most cases of Inclusion Body Myositis (IBM) are sporadic, there are rare reports of families with more than one affected individual and an autosomal-recessive or occasionally dominant pattern of inheritance, and it's important to distinguish such cases from one of the monogenic forms of hereditary inclusion body myopathy (hIBM), such as those associated with VCP (Valosin Containing Protein) and GNE (glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase) gene mutations which share some of the pathological features of sporadic IBM [14], but recent data casts doubt on this information. The development of clinical-laboratory criteria for sporadic and inherited IBM is still a subject of active research.

As for the clinical manifestations of the disease the majority of cases have the typical disease phenotype with slowly progressive weakness and wasting of the quadriceps and forearm muscles [4,9]. According to recent data, the onset of symptoms may be characterized by walking disorders, frequent falls, bulbar symptoms, which are further compounded by weakness in the lower extremity muscles. In some cases, atypical phenotypes are observed in patients with sIBM, such as a limb-girdle pattern of weakness, scapular winging, foot-drop, or prominent forearm weakness with sparing of the quadriceps. Weakness of the paraspinal muscles may develop as the disease progresses, resulting in dropped head or camptocormia, and is the presenting feature in some cases [5,20].

Dysphagia occurs at some stage of the disease in 51-65% of cases. Also described cricopharyngeal sphincter dysfunction and impaired opening, aspiration when swallowing fluids [5,20].

According to recent data, particular attention is paid to sleep disordered breathing (SDB) due to weakness of the oropharyngeal muscles. Also according to some studies obstructive sleep apnoea present practically in all patients, even in patients without daytime respiratory symptoms, and is not correlate with the degree of limb muscle [14,20]. Patients with sIBM should therefore be carefully evaluated for respiratory symptoms at diagnosis, and should routinely undergo a respiratory functions assessment.

Cardiac abnormalities are not common in patients with sIBM, but there are rare reports of cases with ventricular arrhythmia and co-existing cardiomyopathy [4,20]. Echo- and electrocardiographic abnormalities are mostly consistent with age. Non-specific elevations of serum troponin T and CK-MB levels are common and are thought to be due to their increased expression in regenerating fibers in the affected muscles rather than being of cardiac origin [3].

The disease is progressive; a sensitive indicator is the weakness of the quadriceps muscle. Male gender and late onset of

Table. ENMC criteria 2011

Classification	Clinical and Laboratory features	Pathological features
Clinico-pathologically defined IBM	Duration >12 months Age at onset >45 years Knee extension weakness \geq hip flexion weakness and/or finger flexion weakness >shoulder abduction weakness sCK no greater than 159 ULN	All of the following: Endomysial inflammatory infiltrate Rimmed vacuoles Protein accumulation* or 15- to 18-nm filaments
Clinically defined IBM	Duration >12 months Age at onset >45 years Knee extension weakness \geq hip flexion weakness and finger flexion weakness >shoulder abduction weakness sCK no greater than 159 ULN	One or more, but not all, of: Endomysial inflammatory infiltrate Upregulation of MHC class I Rimmed vacuoles Protein accumulation* or 15- to 18-nm filaments
Probable IBM	Duration >12 months Age at onset >45 years Knee extension weakness \geq hip flexion weakness or finger flexion weakness >shoulder abduction weakness sCK no greater than 159 ULN	One or more, but not all, of: Endomysial inflammatory infiltrate Upregulation of MHC class I Rimmed vacuoles Protein accumulation* or 15- to 18-nm filaments

the disease are indications of poor prognosis. The disease is particularly severe in patients who do not receive immunosuppressive therapy [1,14]. Life expectancy is not significantly reduced in sIBM compared to the general population, although there is increasing disability and morbidity in the later stages of the disease, particularly after patients become confined to a wheelchair and if they have severe dysphagia and impairment of respiratory function. In the Dutch study, aspiration pneumonia and cachexia were the most frequent causes of death, while cancer was found to be less common than in the general population [13].

Various diagnostic criteria for sIBM have been proposed for the last 20 years the most recent being 2011 European Neuro-muscular center (ENMC) criteria [8,14]. Although the muscle biopsy remains the definitive diagnostic procedure, there has been a noticeable shift in emphasis, from relying heavily on histopathological criteria to increasing awareness of the importance of specific clinical features such as long finger flexor weakness and clinical-pathological correlations [23].

As far as the histopathological criteria are concerned, the combination of all the cardinal changes: with inflammatory changes (CD8+ T-cell lymphocytic endomysial infiltrate with invasion of non-necrotic muscle fibers, and upregulation of MHC-I antigens); myodegenerative changes (rimmed vacuoles, congophilic inclusions and multi-protein aggregates); and mitochondrial changes (increased numbers of COX-/SDH+fibres) is highly specific for the diagnosis of sIBM. However, it is uncommon to find all of these changes together in all biopsies, particularly early in the course of the disease when the inflammatory changes tend to be more prominent and degenerative changes may be absent or inconspicuous. The combination of MHC-II and MHC-I antigens (the main histocompatibility complex) is a highly specific of immunohistochemical markers and is currently considered a routine study in the presence of the expected sIBM [2,14,23].

Electrophysiological data are not numerous and no specific EMG changes are assigned for inclusion body myositis. Electromyography (EMG) is very important for verifying the evolution of muscle weakness and also for selecting patients who need diagnostic biopsy. Spontaneous activity in the form of fibrillation potentials, positive sharp waves, high frequency discharges and even myotonic and myokymic discharges are described in

affected muscles, together with a mixed pattern of low amplitude short duration and large long duration and often polyphasic motor unit potentials (MUPs), which also occur in a variety of chronic myopathies including inflammatory dystrophies, and are thought to be due to remodeling of the motor unit as a result of muscle fiber necrosis and subsequent regeneration [17].

Occasionally these large and long duration MUPs can be mistaken as neurogenic, however their duration and pattern of recruitment can help experienced electromyographers determine the difference. The distribution of fibrillations was found to mirror the severity of muscle weakness, and long duration MUPs were more frequent in distal muscles in the lower limb [17,23].

There is evidence that mixed neurogenic type is mainly found in the biceps brachii, and myopathic waves in the muscles of deep flexors of the fingers, so EMG study of the deep flexor muscles is always performed in case of suspected sIBM and helps to distinguish it from amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Single fiber EMG studies in sIBM have shown mildly abnormal jitter and blocking and slightly increased fiber density, but have not provided confirmation of a neurogenic component. Increased jitter has also been reported in other myopathies and therefore is not useful in the diagnosis of sIBM [17,23]. Abnormal nerve conduction studies, including reduced sensory nerve action potentials and slowing of motor conduction velocities were found in up to 32% of cases in some series [17]. These changes are usually subclinical and evidence of a diffuse peripheral neuropathy is uncommon. However, it is unclear if the neuropathy in such cases is part of the same disease process or merely an incidental association.

MRI is widely used in sIBM diagnostics, especially when biopsy data are insufficient or the biopsy cannot be performed at all. T1-weighted and proton-density imaging of damaged muscle reveals atrophy and fat infiltration, while changes in signal intensity in short tau inversion recovery (STIR) sequences are regarded as an indicator of muscle inflammation and oedema [14]. A number of studies have demonstrated the characteristic pattern of forearm and lower limb muscle involvement which has been shown to have a high specificity for the diagnosis of sIBM and allows it to be differentiated from other chronic myopathies [12]. Some authors described the differential pattern of involvement of the forearm muscles, with the muscle flex-

or digitorum profundus (mFDP) being preferentially affected, whereas the flexor digitorum superficialis and extensor muscles are often spared even in the later stages of the disease [12,22]. In the lower extremities, the muscles of the quadriceps femoris are most affected and show the earliest changes in axial incisions, while adductor and hamstring groups tend to persist even at later stages of the disease. Within the quadriceps complex, the vasti are the most severely affected and undergo progressive atrophy and fatty infiltration as the disease progresses, whereas the rectus femoris is relatively spared until the later stages of the disease. In the lower leg the medial head of the gastrocnemius and the anterior tibial muscles are preferentially affected [13]. The STIR regimen shows inflammatory changes in the forearm, deltoid muscle, tibial muscle, and whole muscle where no fat infiltration has been detected. Positron emission tomography (PET) has detected beta-amyloid inserts in the gastrocnemius, but its diagnostic value has not been established [22].

Many of the serological biomarkers are listed, but no specific biomarkers have been identified [9]. sIBM is poorly respond to immunosuppressive and immunomodulatory therapies, and at best show only a temporary improvement or period of stabilization, following which the disease continues to progress [15,19].

Immunosuppressive therapy is being administered with prednisolone or another agent combined with a steroid, such as methotrexate [15,19]. Treatment is continued if there is improvement or stabilization of muscle function, but is stopped if there is continued deterioration or if unacceptable side-effects develop. This treatment is not used in the event of rapid progression and high risk of treatment. The use of intravenous immunoglobulin therapy (IVIG) remains controversial. However, there may be an exception with regards to treating patients with dysphagia, as it has been suggested that the pharyngeal muscles may be more responsive to IVIG than the limb muscles [1].

There have been continuing attempts to find more effective ways of controlling the immune mediated component of the disease, including T-cell depletion using alemtuzumab or anti-T-lymphocyte globulin, and therapies specifically targeting inflammatory cytokines such as Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) with etanercept or IL-1 with anakinra [15,19]. There is no effective remedy against protein hemostasis and degenerative aspects. New therapies are associated with the discovery of a new direction of disease pathogenesis, so many multicenter double-blind placebo-controlled trials work. Therapeutic exercises are an important part of treatment, and studies have shown their effects on increasing muscle strength and improving quality of life. Implementation of long-term treatment protocols is planned. Different types of ankle-joint orthoses are used. There have been multiple different treatments suggested for dysphagia, but no good clinical trials to sufficiently guide therapy. In extremely severe cases, cryopharyngeal myotomy, botulotoxin injection, prolonged feeding are used. Myotomy should be performed if all other means are ineffective [5,15].

REFERENCES

1. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017;46(4).
2. Brady S., Wang E., Carver J., Hofer M., Diot A., Hilton D., Hilton-Jones D., Poulton J., Fratter C. Low mitochondrial DNA copy number suggests abnormal mitophagy in inclusion body myositis. *// Neuromuscul. Disord.* 2018, 28, S30.
3. Christian W. Keller, Jens Schmidt, Jan D. Lunemann. Immune and myodegenerative pathomechanisms in inclusion body myositis. *// Annals of Clinical and Translational Neurology* 2017; 4(6): 422–445.
4. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *// Brain* 2011;134:3167–75.
5. De Paep B. Sporadic Inclusion Body Myositis: An Acquired Mitochondrial Disease with Extras. *// Biomolecules.* 2019 Jan 7;9(1).
6. Dzangué-Tchoupou G, Mariampillai K, Bolko L, Amelin D, Mauhin W, Corneau A, Blanc C, Allenbach Y, Benveniste O. CD8+T-bet+ cells as a predominant biomarker for inclusion body myositis. *Autoimmun Rev.* 2019.
7. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *// Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(1):321.
8. Greenberg SA. Cytoplasmic 50-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: isotypes and diagnostic utility. *// Muscle Nerve* 2014; 50: 488–92.
9. Greenberg SA. Biomarkers of inclusion body myositis. *// Curr Opin Rheumatol* 2013;25(6):753–62.
10. Lindgren U, Roos S, Hedberg Oldfors C, Moslemi AR, Lindberg C, Oldfors A. Mitochondrial pathology in inclusion body myositis. *// Neuromuscul Disord* 2015; 25: 281–8.
11. Greenberg SA, Pinkus JL, Kong SW, Baecher-Allan C, Amato AA, Dorfman DM. Highly differentiated cytotoxic T cells in inclusion body myositis. *// Brain.* 2019 Jul 20. doi: 10.1093/brain/awz207.
12. Guimaraes JB, Zanoteli E, Link TM, de Camargo LV, Facchetti L, Nardo L, Fernandes ADRC. Sporadic Inclusion Body Myositis: MRI Findings and Correlation With Clinical and Functional Parameters. *// AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(6):1340-1347.
13. Merrilee Needham, Frank L. Mastaglia. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *// Clinical Neurophysiology* 127 (2016) 1764–1773.
14. Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: A review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *// J Clin Neurosci* 2015; 22(1): 6–13.
15. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *// Neurotherapeutics.* 2018 Oct;15(4).
16. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Inclusion Body Myositis Information Page. 3/27/19. August 27, 2019.
17. Najszejwska M, Gawel M, Kierdaszuk B, Sierdziński J, Szmidsztaj-Sałkowska E, Seroka A, Kamińska AM, Kostera-Pruszycki A. Electromyographic findings in sporadic inclusion body myositis. *// J Electromyogr Kinesiol.* 2018 Apr;39:114-119.
18. Periquet IM, Collins MP, Barkhaus PE. Inclusion body myositis. *Medscape.* Last Update Jun 08, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/1172746-overview>
19. Rose MR, Jones K, Leong K, Walter MC, Miller J, Dalakas MC, et al. Treatment for inclusion body myositis. *// Cochrane Database Syst Rev* 2015;6.
20. Sreelakshmi Panginikkod; Rina Musa. Inclusion Body Myositis. June 4, 2019.
21. Tasca G, Monforte M, De Fino C, Kley RA, Ricci E, Mirabella M. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis *// Muscle Nerve.* 2015 Dec;52(6):956-62. doi: 10.1002/mus.24661.
22. Hilton-Jones S, Brady, Diagnostic criteria for inclusion body myositis. *// Journal of Internal Medicine,* 2016, 280; 52–62.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF SPORADIC INCLUSION BODY MYOSITIS

¹Shakarishvili R., ¹Kvirkvelia N., ²Nikolaishvili I., ¹Nebadze E.

¹Petre Sarajishvili Institute of Neurology; ²Grigol Robakidze University, Tbilisi, Georgia

While it is the most common inflammatory myopathy among middle-aged and elderly people, sporadic inclusion body myositis (IBM) presents as the most challenging disease to diagnose. The prevalence of IBM varies greatly depending on geographical, ethnic and age factors. Frequency of the disease incidence among the general population ranges from 1:1,000,000 to 1:14,000. Over the past 50 years, it has tripled. The etiology and pathogenetic mechanisms of IBM have not yet been fully studied and, therefore, the criteria for diagnosis and treatment have not been fully established. A treatment algorithm developed for other inflammatory myopathies is not effective in IBM. Thus, the aim of this work is to review, summarize and analyze the latest medical literature on etiopathogenesis, clinical phenotypes, global prevalence, genetic predisposition, diagnostic criteria and treatment trends for IBM, which will contribute to the improvement and practical application of current diagnostic and therapeutic methods of the disease.

Keywords: sporadic inclusion body myositis.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СПОРАДИЧЕСКОГО МИОЗИТА С ТЕЛЬЦАМИ ВКЛЮЧЕНИЯ

¹Шакаришвили Р.Р., ¹Квирквелия Н.Б.,
²Николаишвили И.Г., ¹Небадзе Э.В.

¹Институт неврологии им. П. Сараджишвили; ²Университет им. Г. Робакидзе, Тбилиси, Грузия

Спорадический миозит с тельцами включения (сМТВ) является наиболее трудно диагностируемой и весьма распространенной воспалительной миопатией среди лиц среднего и пожилого возраста. Преваленс сМТВ широко варьирует в зависимости от географических, этнических и возрастных факторов. Распространенность заболевания в общей попу-

ляции составляет от 1:1000000 до 1:14000, а за последние 50 лет она возросла в три раза. Этиология и патогенетические механизмы сМТВ по сей день неполностью изучены и соответственно критерии диагностики и лечения не до конца установлены. Алгоритм лечения, разработанный для других воспалительных миопатий, неэффективен.

Целью данного исследования является анализ и обобщение последних данных научных исследований о этиопатогенетических, клинических фенотипах, глобальном преваленсе, генетической предрасположенности, диагностических критериях и тенденциях лечения сМТВ, что обеспечит усовершенствование и практическое применение текущих диагностических и терапевтических методов заболевания.

რეზიუმე

სპორადიული ჩანართსხეულოვანი მიოზიტის ეტიოპათოგენეზის, კლინიკის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამედროვე ასპექტები

¹რ.შაკარიშვილი, ¹ნ.კვირკველია, ²ინიკოლაიშვილი, ¹ენებაძე

¹პ.სარაჯიშვილის სახ. ნევროლოგიის ინსტიტუტი; ²გ.რობაკიძის სახ. უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

სპორადიული ჩანართსხეულოვანი მიოზიტი მიეკუთვნება ძნელად სადიაგნოზო დაავადებათა რიცხვს. ამავე დროს, წარმოადგენს მეტად გავრცელებულ ანთებით მოიპათიას საშუალო და ხანდაზმული პირთა შორის. მისი პრევალენსი ფართოდ ვარირებს გეოგრაფიულ, ეთნიკურ და ასაკოვან ფაქტორებთან მიმართებაში, კერძოდ, 1:1000000-დან 1:14000-მდე. ბოლო 50 წლის განმავლობაში სამედიცინო ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით, აღინიშნება დაავადების სიხშირის 3-ჯერ მატება. პათოგენეზური მექანიზმები არ არის საბოლოოდ შესწავლილი და შესაბამისად, სადიაგნოზო და მკურნალობის კრიტერიუმებიც არ არის ჩამოყალიბებული. დაავადება არ ემორჩილება სხვა ანთებითი მოიპათიებისათვის შემუშავებულ სამკურნალო სქემას. აქედან გამომდინარე, ნაშრომის მიზანს შეადგენს განიხილოს, შეაჯამოს და გაანალიზოს სამედიცინო ლიტერატურაში არსებული თანამედროვე მონაცემები სპორადიული ჩანართსხეულოვანი მიოზიტის ეტიოპათოგენეზის, კლინიკური ფენოტიპის, გლობალური პრევალენსის, გენეტიკური მიდრეკილების, სადიაგნოზო კრიტერიუმებისა და მკურნალობის ტრენდების შესახებ, რაც უზრუნველყოფს დღეს არსებულ სადიაგნოზო და სამკურნალო მეთოდების დახვეწასა და მათ პრაქტიკულ საქმიანობაში გამოყენებას.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АКТИВНОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

¹Хамидулла А.А., ³Михалак С., ¹Кабдрахманова Г.Б., ¹Утепкалиева А.П., ¹Урашева Ж.У.,
¹Саркулова Ж.Н., ²Аринова С.М.

¹Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе;
²Медицинский университет Караганды, Казахстан; ³Познаньский университет медицинских наук, Польша

Интерфероны-бета (ИНФ-бета) относятся к наиболее эффективным препаратам первой линии для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РС) [14]. Несмотря на то, что наличие долгосрочных результатов по эффективности и безопасности ИНФ-бета, исследования показывают, что у 30-40% пациентов с РС, получающих интерферонотерапию выявляются нейтрализующие антитела (NAbs) к интерферонам-бета [2,11], которые снижают их биодоступность и, как следствие, эффективность проводимой терапии. NAbs формируются, в среднем, в течение 6-18 месяцев от начала интерферонотерапии, опережая клинические симптомы прогрессирования заболевания. В ответ на введение интерферонов-бета происходит выработка биологических маркеров – белков, специфичных для интерферонов-бета: белок резистентности к миксовирусу А, виперин β-2 микроглобулин, неоптерин, олигоаденилсинтетаза [4,12], которые используются как маркеры эффективности терапии.

В настоящее время ведется активный поиск биомаркеров РС, способных прогнозировать активность и темп прогрессирования заболевания, оценить эффективность терапии. Изучение биомаркеров РС позволит глубже понять механизмы развития заболевания, разработать новые терапевтические стратегии, воздействующие на различные патогенетические этапы РС. В научной литературе имеется достаточно большое количество работ по изучению влияния NAbs на течение заболевания, однако данные о прогностической роли биохимических маркеров немногочисленны и противоречивы, что диктует необходимость проведения исследований в этом направлении.

Целью исследования явилось оценить прогностическую значимость биохимических маркеров активности рассеянного склероза у больных, получающих интерферонотерапию.

Материал и методы. Обследовано 30 больных РС. Средний возраст больных составил 38,9±8,7 лет, из них 22 (65%) женщины, 12 (35%) мужчин. Критериями включения в исследование послужили: установленный диагноз РС, ремиттирующее течение со степенью инвалидизации у больных не выше 5,5 баллов по шкале EDSS. Все исследуемые больные РС получали интерферонотерапию препаратами (интерферон-бета 1b, интерферон-бета 1a для внутримышечного введения, интерферон-бета 1a для под-

кожного введения) более 1 года. Средняя длительность терапии составила 3,5 (3,4-5,3) лет. Забор крови у больных РС на иммунологические исследования проводился в 2 этапа: в начале исследования (n=30) и спустя год (n=23) - 4 больных сменили место жительства, 3 - отказались от участия во втором этапе. Исследование было краткосрочным (1 год), проспективным и одобрено Этическим комитетом ЗКГМУ им. М. Оспанова (протокол №6 от 18.10.2015). Для участия в исследовании у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Интерферон-нейтрализующие антитела (NAbs) оценивались при помощи анализа репортерного гена люциферазы с применением iLite® Type I IFN Assay Ready Cells (Euro-Diagnostica, Sweden) согласно инструкции производителя. Виперин определялся с использованием твердофазного метода ELISA (Human Virus Inhibitory Protein, Viperin ELISA Kit, MyBiosource, USA); интерлейкин 17F исследовали твердофазным методом ELISA (Abcam, UK) согласно инструкции производителя. Статистический анализ проводился с использованием лицензионного программного обеспечения MedCalc версия 18.2.1.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов клинического наблюдения выявил снижение среднего показателя EDSS и количества обострений в сравнении с исходным уровнем. За период наблюдения у 43,4% больных отмечалось одно обострение в год, у 56,5% больных рецидивы не отмечались. Клиническая характеристика больных РС приведена в таблице 1.

Результаты анализа интерферон-нейтрализующих антител (NAbs) приведены в таблице 2 и указывают на увеличение производства NAbs у пациентов с РС спустя год от начала исследования (более низкие показатели интенсивности свечения указывают на более высокое содержание нейтрализующих антител). Анализ содержания биомаркеров активности РС в начале исследования и спустя год от начала исследования различий между концентрацией виперина и IL17F не выявил (таблица 2).

На следующем этапе исследования проанализированы различия в содержании биомаркеров в зависимости от присутствия NAbs. Концентрации виперина и IL17F у NAbs-положительных и у NAbs-отрицательных пациентов значимых различий не выявили ни в начале исследования, ни спустя год от начала исследования (таблица 3).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РС

	В начале исследования	Спустя год от начала исследования	р
Количество обострений медиана; межквартильный размах	1,0 0,0-4,0	0,0 0,0-1,0	<0,0001*
EDSS	3,6±1,5	3,5±1,8	0,0156

* - р – количество обострений спустя год от начала исследования по отношению к исходному

Таблица 2. Содержание исследуемых маркеров

Исследуемые маркеры	В начале исследования	Спустя 1 год	p
Nab, LU/ml	4,25 (2,31-9,65)	1,21 (0,90-1,35)	0,0155 ¹
Nab, 0/1*	13% положительный 4/30	30% положительный 7/23	0,3332 ²
Виперин, ng/mL	0,0 (0,0-0,33)	0,19 (0,12-0,34)	0,5121 ¹
IL-17F, pg/mL	33,65 (5,03-90,93)	33,65 (0,00-79,24)	0,1472 ¹

Результаты представлены в виде медианы; межквартильного размаха; ¹- $p < 0,0001$ критерий Вилкоксона; ²- χ^2 Пирсона

*- n/N – n- положительные образцы, N – общее количество

Примечания: Значения NAbs выражены в следующих единицах измерения:
[LU/ml] – единицы свечения; [0/1] – качественно

Таблица 3. Концентрация биомаркеров активности РС у NAbs-положительных и NAbs-отрицательных пациентов в начале исследования и спустя год

Исследуемые группы/ маркеры	В начале исследования		Через год	
	NAbs-положительные пациенты	NAbs - отрицательные пациенты	NAbs-положительные пациенты	NAbs -отрицательные пациенты
Виперин, ng/ml	0,37 (0,00-0,79)	0,00 (0,00-0,30)	0,22 0,15-0,34	0,18 0,11-0,32
p ¹	0,4533		0,7637	
IL-17 F, pg/ml	62,29 (16,82-144,45)	39,18 (20,13-169,84)	30,91 4,37-56,91	90,93 6,37-191,94
p ¹	0,9512		0,2448	

Результаты представлены в виде медианы; межквартильного размаха; 1- U-тест Манна Уитни

По окончании годового исследования, с учетом полученных результатов, для анализа влияния биомаркеров активности РС на клиническое течение заболевания исследуемые разделены на 2 группы: I группа (n=10) – больные РС, перенесшие обострение и II группа (n=13) – больные без обострений во время наблюдения.

Показатели виперина спустя год коррелировали положительно с количеством обострений в период исследования ($rS=0,487$, $p=0,0184$). Концентрация виперина спустя год от начала исследования была выше у больных РС, испытавших обострение ($p=0,047$). Медиана в группе больных без обострений составила 0,155 ng/mL (0,102-0,212), у больных с обострениями – 0,333 ng/mL (0,173-0,571). Корреляционный анализ между концентрацией виперина и показателем EDSS значимой зависимости между данными параметрами не выявил ($p>0,05$), рис. 1.

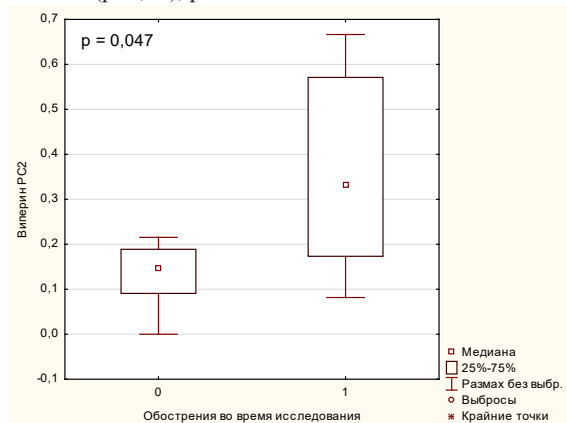


Рис. 1. Содержание виперина спустя год от начала исследования у больных с обострениями и без обострений в период исследования

Изучение корреляции между содержанием IL17F у больных с обострениями и показателем прогрессирования инвалидизации значимых различий не выявило ($p>0,05$).

Для оценки клинической информативности прогностической значимости биомаркеров активности РС проведен ROC (receiver operating analysis) анализ. Выявлена значимая связь между уровнем виперина и количеством обострений у больных РС (AUC – 0,817 ($p=0,03$), чувствительность – 75%, специфичность – 86,7%). При этом уровень отсечки (cut-off) виперина составил 0,2 ng/ml (рис. 2).

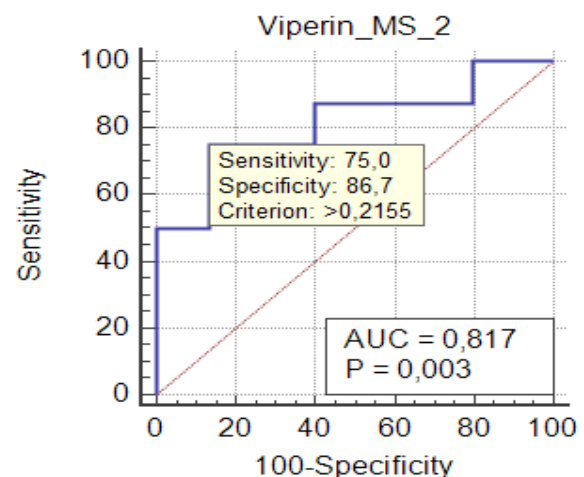


Рис. 2. ROC анализ ассоциации концентрации виперина спустя год от начала исследования с количеством обострений в период наблюдения

Проведенный ROC-анализ результатов выявил, что значение уровня виперина определяет частоту обострений РС и с определенной долей вероятности позволяет прогнозировать

течение заболевания. Уровень вилперина выше 0,2 ng/ml свидетельствует о наличии риска обострений РС.

Статья посвящена клинко-иммунологическому исследованию течения РС, в которой проанализирована взаимосвязь между клинической активностью заболевания и иммунологическими показателями крови у больных РС, получающих интерферон-бета. Проведена корреляция между показателями клинического течения заболевания и биомаркерами активности заболевания (вилперин, IL-17F).

Связи между NAb-позитивностью и содержанием биомаркеров не выявлено. В исследовании INSIGHT отмечено, что мониторинг биомаркеров вилперина способствует раннему выявлению NAb-позитивности у больных РС, получающих ИНФ-терапию. При этом у VAb+/NAb+ больных РС отмечалось низкое содержание вилперина как в начале исследования, так и спустя 6 месяцев от начала исследования [10].

В результате исследования выявлено, что концентрация вилперина положительно коррелирует с числом обострений в период наблюдения и была выше у пациентов с рецидивами в период исследования. Выявленные данные не согласуются с конкретным эффектом ИНФ-бета. Для объяснения данного феномена следует предположить, что факторы окружающей среды (вирусная инфекция) могут вызвать повышение уровня вилперина, что сказывается на течении РС. Результаты ранее проведенных исследований указывают, что вилперин индуцируется интерферонами в ответ на инфицирование вирусами, такими как вирус Чикунгунья [15], вирус гепатита С [7], вирус Западного Нила, вирус лихорадки Денге [9], цитомегаловирус человека [13], вирус лимфоцитарного хориоменингита [8].

Результаты исследования Hee J. с соавт [6] частично совпадают с полученными результатами проведенного исследования. В данном исследовании показано, что сверхэкспрессия вилперина ингибирует продукцию ИНФ и этот эффект модифицируется митохондриальным противовирусным сигнальным белком.

В проведенном нами исследовании различий в содержании IL17F в начале исследования и спустя год от начала исследования не выявлено. Не выявлено также различий между NAb статусом и концентрацией IL-17F. Корреляция между содержанием IL17F, обострением и прогрессированием инвалидизации значимых различий не выявила.

Первые сообщения о возможной значимости IL-17F в мониторинге ответа на лечение ИНФ были сделаны Axtell R. с соавт. [1]. Концентрация IL-17F была выше у больных, не «ответивших» на лечение в сравнении с пациентами с РС, которые положительно реагировали на лечение ИНФ. Однако, в другом исследовании [3] концентрация IL-17F не отличалась у пациентов, которые хорошо реагировали на лечение ИНФ в сравнении с пациентами, плохо реагировавшими на лечение. При исследовании иранской популяции больных РС уровень IL-17F отражал активность болезни. Отмечалось более высокое содержание IL-17F у больных РС в сравнении со здоровыми лицами, а также у больных, получавших лечение, в сравнении с нелеченными [5]. Расхождения между результатами исследований по IL-17F могут быть связаны как с этническим различием, так и с методологическими аспектами лабораторных анализов. Этнические различия и их отношение к полиморфизму гена IL-17F могут играть определенную роль среди изучаемых групп. Отсутствие влияния IL-17F на клиническое течение РС в нашем исследовании, по всей вероятности, связано с краткосрочностью исследования.

Ограничение нашего исследования заключается в том, что больные РС на момент включения в исследование уже принимали интерферонотерапию, что предположительно могло оказать влияние на результаты исследования. Тем не менее, содержание биомаркера вилперина выявило значимые ассоциации с клиническими данными.

Выводы. У больных рассеянным склерозом, получающих интерферонотерапию более одного года, уровень вилперина положительно коррелирует с количеством обострений; концентрация вилперина выше у больных РС с обострением. Выявлена прогностическая значимость уровня вилперина для определения обострений: концентрация вилперина выше 0,2 ng/ml является фактором риска обострения РС, что позволяет применять его в качестве прогностического маркера при мониторинге терапии больных РС интерферонами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Axtell R.C., de Jong B.A., Boniface K., van der Voort L.F., Bhat R., De Sarno P., Naves R., Han M., Zhong F., Castellanos J.G., Mair R., Christakos A., Kolkowitz L., Katz L., Killestein J., Polman C.H., de Waal Malefyt R., Steinman L., Raman C. T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis // *Nat Med.* – 2010. – Vol. 16(4). – P. 406-412. DOI:10.1038/nm.2110
2. Bertolotto A., Capobianco M., Amato M.P., Capello E., Capra R., Centonze D., Di Ioia M., Gallo A., Grimaldi L., Imberti L., Lugesesi A., Mancinelli C., Marrosu MG, Moiola L, Montanari E, Romano S, Musu L, Paolicelli D, Patti F, Pozzilli C, Rossi S, Salvetti M, Tedeschi G, Tola MR, Trojano M, Zaffaroni M, Malucchi S; Italian Multiple Sclerosis Study group. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NAbs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group // *Neurol Sci.* – 2014. – Vol. 35. – P. 307-316.
3. Bushnell S.E., Zhao Z., Stebbins C.C., Cadavid D., Buko A.M., Whalley E.T., Davis J.A., Versage E.M., Richert J.R., Axtell R.C., Steinman L., Medori R. Serum IL-17F does not predict poor response to IM IFNβ-1a in relapsing-remitting MS // *Neurology.* – 2012. - Vol. 79(6). - P. 531-537. DOI:10.1212/WNL.0b013e318259e123
4. Cucci A., Barbero P., Clerico M., Ferrero B., Versino E., Contessa G., Demercanti S., Viglietta E., Di Liberto A., Vai A.G., Durelli L. 2010. Pro-inflammatory cytokine and chemokine mRNA blood level in multiple sclerosis is related to treatment response and interferon-beta dose // *J. Neuroimmunol.* – 2010. – Vol. 226, №1-2. – P. 150-157. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.038.
5. Ghaffari S.A., Nemati M., Hajghani H. et al. Circulating concentrations of interleukin (IL)-17 in patients with multiple sclerosis: evaluation of the effects of gender, treatment, disease patterns and IL-23 receptor gene polymorphisms // *Iran J Neurol.* – 2017. – Vol. 16(1). – P. 15-25.
6. Hee J.S., Cresswell P. Viperin interaction with mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) limits viperin-mediated inhibition of the interferon response in macrophages // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12(2). – P. e0172236. DOI:10.1371/journal.pone.0172236
7. Helbig K.J., Eyre N.S., Yip E., Narayana S., Li K., Fiches G., Mc Cartney E.M., Jangra R.K., Lemon S.M., Beard M.R. The antiviral protein viperin inhibits hepatitis C virus replication via interaction with nonstructural protein 5A // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54(5). – P. 1506-1517. DOI:10.1002/hep.24542
8. Hinson ER., Joshi NS., Chen JH., Rahner C., Jung YW., Wang

- X., Kaech SM., Cresswell P. Viperin is highly induced in neutrophils and macrophages during acute and chronic lymphocytic choriomeningitis virus infection // *J Immunol.* – 2010. – Vol. 184 (10). – P. 5723-5731; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903752>
9. Jiang D., Weidner J.M., Qing M., Pan X.B., Guo H., Xu C., Zhang X., Birk A., Chang J., Shi P.Y., Block T.M., Guo J.T. Identification of five interferon-induced cellular proteins that inhibit west Nile virus and dengue virus infections // *Journal of virology.* – 2010. – Vol. 84(16). – P. 8332-8341. DOI:10.1128/JVI.02199-09
10. Pachner A.R., Warth J.D., Pace A. Effect of neutralizing antibodies on biomarker responses to interferon beta: the INSIGHT study // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73. – P. 1493-1500. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98db
11. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Killestein J, McFarland HF, Oger J, Pachner AR, Petkau J, Reder AT, Reingold SC, Schellekens H, Sorensen P.S. Recommendations for clinical use of data on neutralizing antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 740-750. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70103-4
12. Rachel A. Farrell, Monica Marta, Adriana J. Gaeguta, Veronika Souslova, Gavin Giovannoni, Paul I. Creeke Development of resistance to biologic therapies with reference to IFN- β // *Rheumatology.* – Vol. 51. – 2012. – P. 590-599
13. Seo J.Y., Yaneva R., Hinson E.R., Cresswell P. Human cytomegalovirus directly induces the antiviral protein viperin to enhance infectivity // *Science.* – 2011. - Vol. 332(6033). – P. 1093-1097. DOI:10.1126/science.1202007
14. Sorensen P.S. New management algorithms in multiple sclerosis // *Curr Opin Neurol.* – 2014. – Vol. 27. – 246-259. pmid:24759080
15. Teng T.S., Simamarta D., Lum F.M., Teo T.H., Lulla A., Yeo N.K., Koh E.G., Chow A., Leo Y.S., Merits A., Chin K.C., Ng L.F. Viperin restricts chikungunya virus replication and pathology // *J Clin Invest.* – 2012. – Vol. 122(12). – P. 4447-4460. DOI:10.1172/JCI163120

SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS OF MULTIPLE SCLEROSIS ACTIVITY

¹Khamidulla A., ³Michalak S., ¹Kabdrakhmanova G., ¹Utepkaliyeva A., ¹Urasheva Zh., ¹Sarkulova Zh., ²Arinova S.

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University; ²Karaganda Medical University Kazakhstan; ³Poznan University of Medical Sciences, Poland

About 30-40% of multiple sclerosis (MS) patients treated with interferon-beta (IFN- β) develop neutralizing antibodies (NABs) to IFN- β . NABs reduce bioavailability of IFN- β , which leads to a decrease in the therapy effectiveness. The introduction of IFN- β induce production of several proteins, which are used as markers of the therapy effectiveness. In this study, we assessed the prognostic significance of MS activity biomarkers in relation to the clinical data of MS patients treated with IFN- β . The study involved 30 MS patients receiving IFN- β . The average duration of therapy was 3.5 (3.4-5.3) years. The study showed the prevalence of NABs formation in MS patients was 13% of cases, a year later - 30%. The level of viperin in patients without exacerbations during the observation period was lower than in patients with exacerbations. The study revealed the prognostic significance of viperin in relation to the frequency of exacerbations:

viperin concentration above 0.2 ng / ml is a risk factor for exacerbation of MS. The results of this study suggest that viperin concentration in the serum could be used a prognostic marker in MS patients treated with interferons.

Keywords: multiple sclerosis, interferon-beta, neutralizing antibodies, viperin, IL-17F.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АКТИВНОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

¹Хамидулла А.А., ³Михалак С., ¹Кабдрахманова Г.Б., ¹Утепкалиева А.П., ¹Урашева Ж.У., ¹Саркулова Ж.Н., ²Аринова С.М.

¹Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе; ²Медицинский университет Караганды, Казахстан; ³Познаньский университет медицинских наук, Польша

Интерфероны-бета (ИНФ-бета) относятся к наиболее эффективным препаратам первой линии для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РС). У 30-40% пациентов с РС, получающих интерферонотерапию часто выявляются нейтрализующие антитела (NABs) к интерферонам-бета, которые понижают их биодоступность, понижая эффективность проводимой терапии. В ответ на введение интерферонов-бета происходит выработка биологических маркеров-белков, которые используются как маркеры эффективности терапии.

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости биохимических маркеров активности рассеянного склероза в отношении клинического течения у больных рассеянным склерозом, получающих интерферонотерапию.

В исследовании участвовали 30 больных РС, получающих терапию интерферонами-бета. Средняя длительность терапии составила 3,5 (3,4-5,3) лет. Частота формирования NABs у пациентов с РС составила 13% случаев, спустя год – 30%. Уровень виперина у больных без обострений за время наблюдения был ниже, чем у больных с обострениями. Выявлена прогностическая значимость виперина в отношении частоты обострений: концентрация виперина выше 0,2 ng/ml является фактором риска обострения РС, что позволяет применять его в качестве прогностического маркера при мониторинге терапии больных РС интерферонами.

რეზიუმე

გაფანტული სკლეროზის აქტივობის ბიოქიმიური მარკერების პროგნოზული მნიშვნელობა

¹ა. ხამიდულა, ³ს.მიხალაკი, ¹გ.კაბდრახმანოვა, ¹ა. უტეპკალიევა, ¹უ.ურაშევა, ¹ს.სარკულოვა, ²ს.არინოვა

¹დასავლეთ ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე; ²კარაგანდას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი; ³პოზნანის სამედიცინო მეცნიერებათა უნივერსიტეტი, პოლონეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გაფანტული სკლეროზის აქტივობის ბიოქიმიური მარკერების

პროგნოზული მნიშვნელობის შეფასება დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობასთან მიმართებით პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდა ინტერფერონოთერაპია.

კვლევაში ჩართული იყო 30 პაციენტი გაფანტული სკლეროზით და ბეტა-ინტერფერონის მიღებით. თერაპიის საშუალო ვადამ შეადგინა 3.5 (3.4-5.3) წელი. გამანეიტრალებელი ანტისხეულების (NAbs) ფორმირების სისშირემ შეადგინა 13%, ერთი წლის შემდეგ – 30%. დაკვირვების პერიოდში ვიპერინის დონე პაციენტებში

ში გამწვავებების გარეშე იყო ნაკლები, ვიდრე პაციენტებში გამწვავებებით. გამოვლენილია ვიპერინის პროგნოზული მნიშვნელობა გამწვავებების სისშირეთან დაკავშირებით: ვიპერინი, კონცენტრაციით 0,2 ng/ml-ზე მეტი წარმოადგენს გაფანტული სკლეროზის გამწვავების რისკის ფაქტორს, რაც იძლევა საფუძველს მისი გამოყენებისათვის პროგნოზულ მარკერად გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტების მონიტორინგისთვის ინტერფერონებით მკურნალობის დროს.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УВЕЛИЧИТЕЛЬНОЙ ХРОМОЭНДОСКОПИИ ПРИ ОСМОТРЕ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

¹Химин Н.П., ²Химина И.Н., ³Трифанов А.Н., ⁴Минченко Ю.В., ⁵Разинкин К.А.

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова;

²«Консультативно-диагностический центр №6 ДЗМ», Москва; ³Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр; ⁴Центральная районная больница Неклиновского района Ростовской области;

⁵Воронежский государственный технический университет, Российская Федерация

За последние годы в ортопедической стоматологии значительно расширился арсенал материалов для изготовления ортопедических конструкций. Однако, при протезировании по сей день встречаются осложнения, которые требуют замены протеза и дополнительных материальных затрат, причинами чего, по всей вероятности, являются дефекты не только самого протеза, осложнения со стороны опорных зубов, но и патология тканей пародонта и токсико-аллергическое действие материалов на слизистую оболочку полости рта у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одним из экстраэзофагеальных проявлений рефлюксной болезни являются эрозии эмали зубов. Данное обстоятельство диктует необходимость более тщательного комплексного обследования полости рта у пациентов с гастроэнтерологической патологией с использованием инновационных технологий [3,6].

В этой связи целью исследования является проведение осмотра полости рта пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и визуализация патологических изменений в узком световом спектре с использованием технологии увеличительной хромоэндоскопии и определение диагностической эффективности использования увеличительной хромоэндоскопии при осмотре полости рта у пациентов с экстраэзофагеальными проявлениями рефлюксной болезни.

Материал и методы. Эндоскопический метод является ведущим в диагностике пищевода Барретта (ПБ) и основывается на определении ключевых анатомических ориентиров дистального отдела пищевода и кардиального отдела желудка – зоны пищеводно-желудочного соединения (ПЖС), проксимального края складок слизистой оболочки желудка, продольных сосудов слизистой оболочки, Z-линии, а также на измерении протяженности сегмента цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода при морфологи-

ческом исследовании [8-10]. У опытных врачей-эндоскопистов эндоскопический и морфологический диагнозы заболевания совпадают в 80-90% случаев [1].

В клинической части работы проанализированы результаты эндоскопической диагностики и морфологические критерии двух групп пациентов: основная (n=48) - исследования проведены с использованием узкоспектральной эндоскопии с высоким разрешением HD+ i – scan с функцией оптического увеличения MagniView и контрольная (n=21) – исследования проводились по стандартной методке. При исследовании основной группы использовался виде-огастроскоп EG-2990Zi, совмещенный с видеопроцессором ЕРК- i7000 Pentax (Япония). Контрольная группа исследована с применением гастроинтестинального фиброскопа Olympus GIF-E3. Для детального осмотра слизистой оболочки полости рта и твердых тканей зубов применялся эндоскоп с технологией узкого спектра, для оценки степени взаимосвязи нарушений гомеостаза ротовой полости, у пациентов с заболеваниями ЖКТ проводили исследование рН и вязкости слюны, бактериологический анализ мазков со слизистой оболочки полости рта. Из всех серий эксперимента делали количественные высевы на 5% кровяной гемин-агар и на селективной среде для грибов рода Candida. Посевы помещали в термостат при 37°C на 48 часов (для анаэробных культур-в аэрогат на 7 суток), после чего считывали количество колоний.

Результаты и обсуждение. В качестве примера необходимости комплексного обследования пациентов с патологией ЖКТ, в том числе с использованием инновационных технологий, представлен клинический случай: пациентка 1961 г.р., поступила с жалобами на обильное слюноотделение, неприятный запах изо рта, изжогу, боли в эпигастриальной области после приема пищи.

Исследование тиксотропных свойств слюны, результаты цитологического исследования мазков отпечатков слизистой оболочки полости рта, осмотр полости рта, твердых тканей зубов в режиме увеличительной хромоэндоскопии легли в основу исследования.

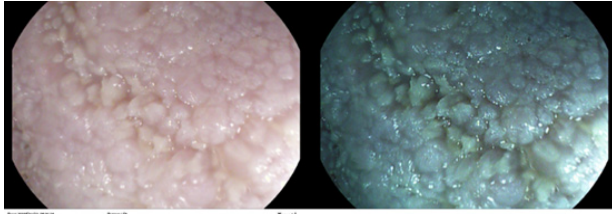


Рис. 1. Визуализация слизистой оболочки языка в режиме увеличительной хромоэндоскопии: сосочки языка гипертрофированы

Характеристики биологической среды: количество слюны, 2,3 п=; вязкость слюны, относительные единицы – 6; рН – 5.8. Выявлена гипосаливация, вязкость слюны, кислотность повышена.

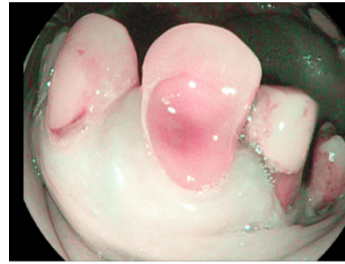


Рис. 2. В зоне резцов клиновидные дефекты в красноватом свечении, являющиеся экстраэзофагальными проявлениями рефлюксной болезни

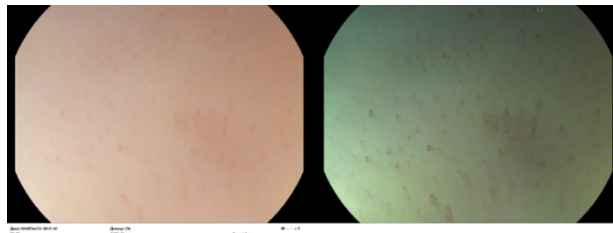


Рис. 3. В области твердого неба, слизистая оболочка истончена, сосудистый рисунок смазан, местами отсутствует

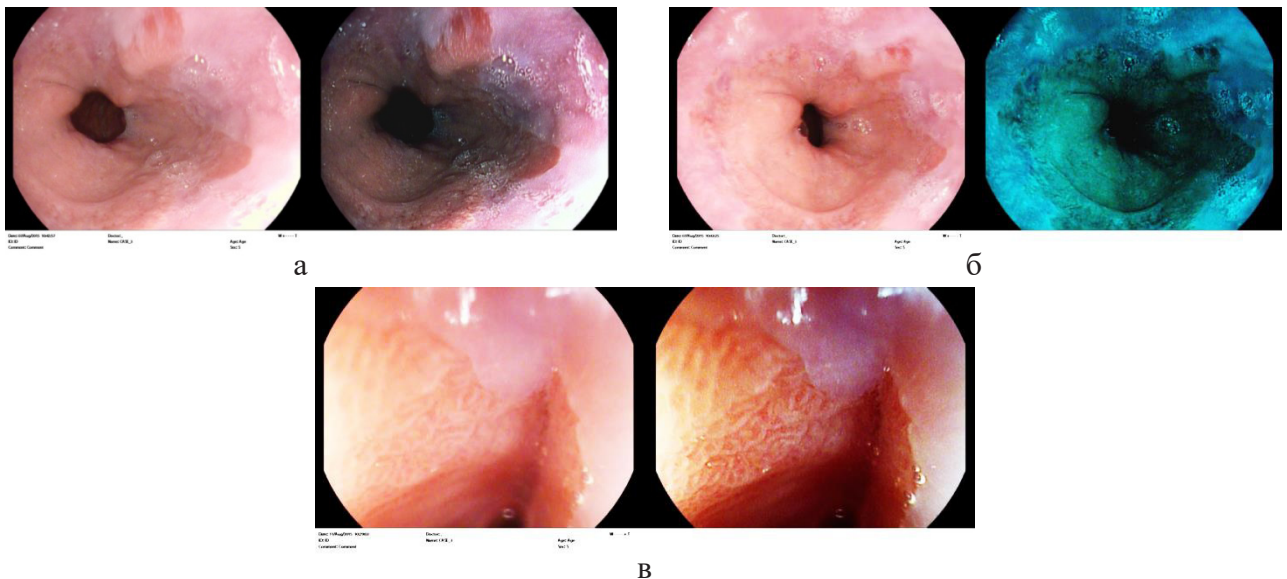


Рис. 4. Эндоскопическая картина пищевода Барретта С (1.5), М (2.5) по Пражской классификации
а) осмотр в белом свете Pit-pattern: сегменты с яркой слизистой;
б) использование функции i-scan TE: патологические сегменты видны в фиолетово-синем свечении с четкими контурами и расширенными сосудами;
в) увеличение в 136 раз: представлен IPCL I типа. Упорядоченная гребневидная микроструктура, что соответствует кишечной метаплазии без дисплазии [4]

При бактериологическом исследовании мазка с вестибулярной поверхности выявлены: Strep. Sanguis, Enterococcus faecalis, C. Albicans, Porphyromonas gingivalis. На рис.4. представлена эндоскопическая картина слизистой оболочки пациента с ПБ.

На рис. 5 представлено частотное сравнение (в процентах) исследуемых в основной и контрольной группах, в зависимости от размеров и локализации, сегментов с очагами патологических проявлений при осмотре в белом свете и ПБ.

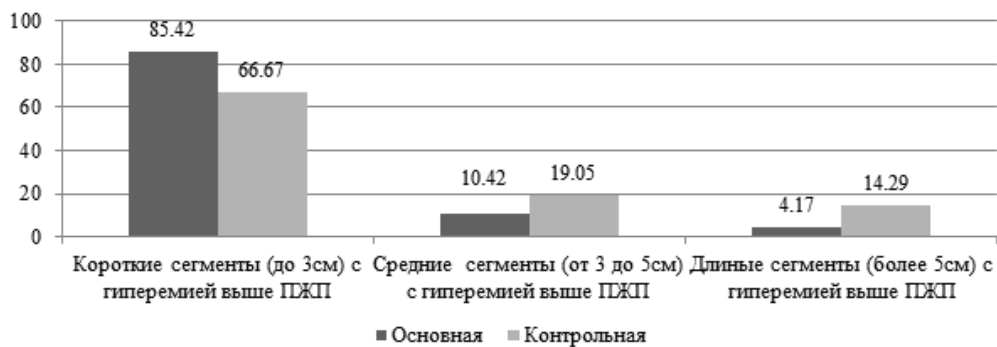


Рис. 5. Сравнение частоты исследуемых в основной и контрольной группах, в зависимости от размеров и локализации, сегментов с очагами патологических проявлений при осмотре в белом свете при ПБ (=52,65, $p < 0,05$)

Обследованы 22 (45,83%) мужчин и 26 (54,17%) женщин в основной группе и 10 (47,61%) мужчин и 11 (52,38%) женщин в контрольной группе. По размерам зоны пищевода-желудочного соединения при осмотре в белом свете Pit-pattern пациенты основной группы распределились следующим образом: длинные сегменты (более 5 см) с гиперемией выше ПЖС – 2 (4,17%) пациента, короткие сегменты (до 3 см) с гиперемией выше ПЖС – 41 (85,42%), средние сегменты (3-5 см) с гиперемией выше ПЖП – 5 (10,42%). Распределение по размерам зоны пищевода-желудочного соединения при осмотре в белом свете Pit-pattern в контрольной группе: длинные сегменты (более 5 см) с гиперемией выше ПЖС – 3 (14,29%) пациентов, короткие сегменты (до 3 см) с гиперемией выше ПЖС – 14 (66,67%), средние сегменты (3-5 см) с гиперемией выше ПЖП – 4 (19,05%). Как видно из рис. 5, среди мужчин в возрасте 46-55 лет преобладающим критерием осмотра в Pit-pattern были отмечены короткие сегменты.

Проанализированы следующие показатели пациентов: деформация микроструктуры слизистой оболочки, субэпителиальная архитектура, желудочная метаплазия, кишечная метаплазия, Helicobacter Piloxy, атрофия, дисплазия, сетчатый склероз.

Гипотеза H_0 принимается на уровне значимости α , если $\chi^2 < \chi^2_{1-\alpha}(1)$, $\chi^2_{1-\alpha}(1)$ где квантиль распределения хи-квадрат с одной степенью свободы порядка 1- α .

Для данного примера выборочное значение $\chi^2 = 1,43$, а с поправкой Йетса $\chi^2 = 1,20$. Так как $\chi^2_{0,95} = 3,84$ и $\chi^2 < 3,84$, гипотеза H_0 принимается: на уровне значимости $\alpha = 0,05$ следует считать, что эффективность как узкоспектральной с оптическим увеличением, так и традиционной, рутинной, методики эндоскопии не зависит от пола.

Учитывая, что анкетные данные представлены как в количественном, так и в качественном виде, мы сочли уместным преобразовать информацию, содержащую фиксированные смысловые (лингвистические) значения, к числовому виду [2].

Метод априорного ранжирования позволяет объективно оценить субъективное мнение специалистов (экспертов), так как при большом числе факторов мнение экспертов о степени влияния того или иного фактора могут расходиться. При сборе априорной информации восьми экспертам (специалистам гастроэнтерологам, эндоскопистам) предлагается заполнить анкеты, в которых необходимо оценить значение показателя в зависимости от степени влияния на развитие заболевания [2].

Для иллюстрации вышесказанного приводится пример определения численной оценки для показателя, характеризующего НР [5]. Данный показатель может принимать 4 различных значения: «отсутствует», «слабая степень», «умеренная степень», «выраженная степень». Оценка производилась по 4-балльной шкале (таблица 1).

Таблица 1. Матрица ранжирования значений показателя «Уровень НР»

Значение показателя	Оценки восьми экспертов							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1. Отсутствует	4	3	3	4	4	2	4	4
2. Слабая степень	2	2	3	2	2	2	3	2
3. Умеренная степень	3	2	2	3	3	2	2	3
4. Выраженная степень	1	1	1	1	1	1	1	1

Таблица 2. Нормализованная матрица ранжирования значений показателя «Уровень НР»

Значение показателя	Оценки восьми экспертов								Сумма Рангов
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
1. Отсутствует	4	4	3,5	4	4	3	4	4	30,5
2. Слабая степень	2	2,5	3,5	2	2	3	3	2	20,0
3. Умеренная степень	3	2,5	2	3	3	3	2	3	21,5
4. Выраженная степень	1	1	1	1	1	1	1	1	8,0

Таблица 3. Результаты сравнения отсортированных лингвистических значений показателя «Уровень НР»

Номера сравниваемых значений	Оценки восьми экспертов								Среднее значение
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1-2	4	2	2	3	4	2	3	3	2,845
2-3	3	2	2	3	2	2	1	2	2,125
3-4	4	2	3	3	4	2	3	4	3,125

Таблица 4. Численные оценки значений показателя «Уровень НР»

Лингвистическое значение показателя	Численная оценка показателя	Нормированная оценка
1. Отсутствует	0	0
2. Слабая степень	2,845	0,3502
3. Умеренная степень	5,000	0,6154
4. Выраженная степень	8,125	1,0000

Так как одним и тем же экспертом некоторым значениям показателя присвоен один и тот же балл, матрицу ранжирования необходимо привести к нормальному виду (таблица 2), таким образом, чтобы сумма рангов в каждом столбце равнялась $K*(K+1)/2$,

где K – число различных значений показателя «Уровень НР» ($K=4$).

В результате расчета получено значение коэффициента конкордации $W = 0,7634$, $\chi^2_{расч} = 18,3214$.

Так как расчетное значение оказалось больше критического при числе степеней свободы $n = n-1 = 3$ и уровне значимости $q=5\%$ ($\chi^2_{табл} = 7,815$), то гипотеза о согласованности экспертов была принята. Для определения численной оценки каждого значения показателя производилось попарно сравнение лингвистических значений показателей на основе экспертных оценок. Полученные результаты приведены в таблице 3.

В результате расчетов получены численные оценки для каждого лингвистического значения показателя «Уровень НР» (таблица 4).

Аналогичные расчеты проведены для всех показателей, не имеющих численной оценки. Так как все показатели, приведённые к количественной оценке, оказались измеренными на разных шкалах, осуществить нормировку показателей целесообразно по формуле:

$$X_i = \frac{x_i - x_{imin}}{x_{imax} - x_{imin}}$$

где x_i - текущее значение показателя; x_{imin} - минимальное значение показателя среди всех градаций; x_{imax} - максимальное значение показателя среди всех градаций.

Коэффициенты ранговой корреляции являются более устойчивыми и надежными показателями взаимозависимости в сравнении с коэффициентом корреляции Пирсона [2].

Таблица 5. Взаимосвязь показателей эндоскопической диагностики при пищеводе Барретта (основная группа)

Наименование показателя	Осмотр в белом свете Pit-pattern		Деформация микроструктуры слизистой оболочки	
	r	ранг	r	Ранг
Желудочная метаплазия	-0,33481	5	-0,486172	4
Пол	-0,20433	6	-0,261785	5
Возраст	-0,16521	7	-0,109633	6
Кишечная метаплазия	0,45592	4	0,653753	3
Дисплазия	0,53076	3	0,762932	2
Деформация микроструктуры слизистой оболочки	0,77019	2	1,0000	
Субэпителиальная ангиоархитектоника	0,77019	1	-	-
Осмотр в белом свете Pit-pattern		1,0000	0,770193	1

Таблица 6. Взаимосвязь морфологических критериев диагностики при ПБ (основная группа)

Наименование показателя	Кишечная метаплазия		Дисплазия	
	r	Ранг	r	Ранг
Желудочная метаплазия	-0,88814	1	-0,574513	4
Пол	-0,21288	6	-0,244379	6
Возраст	-0,20882	7	-0,20220	7
Осмотр в белом свете Pit-pattern-	0,45592	5	0,530763	5
Деформация микроструктуры слизистой оболочки	0,65375	4	0,762932	3
Субэпителиальная ангиоархитектоника	0,65375	3	0,762932	2
Дисплазия	0,79051	2	1,0000	
Кишечная метаплазия		1,0000	0,790513	1

Результаты ранжирования коэффициентов ранговой корреляции между показателями основной группы представлены в таблицах 5 и 6.

На основании проведенного исследования сделаны следующие выводы:

- частотный сравнительный анализ основной и контрольной групп позволил выявить особенности качественного состава исследуемых пациентов по всей совокупности как эндоскопических, так и морфологических показателей;

- благодаря методике приведения качественных оценок к количественным на основе использования экспертных методов достоверно подтверждены различия в группах пациентов по всем показателям [6];

- на основе подхода к оцифровке качественных показателей с использованием метода экспертной оценки были подтверждены достоверные отличия в группах пациентов по всем исследуемым показателям.

Инновационная технология выявления изменений слизистой оболочки пищевода, характеризующаяся неопластическим потенциалом, обладает безусловным преимуществом перед рутинной методикой гастроскопии и подтверждает необходимость комплексного обследования пациентов с патологией ЖКТ, включающего визуализацию полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия пищевода Барретта. Клинические рекомендации / О.В. Зайратьянц, А.В. Кононов. Российское общество патологоанатомов // ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 21 с.
2. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине в 2 т. Том 1 : учебное пособие для среднего профессионального образования / В. А. Медик, М. С. Токмачев. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2018. — 471 с.
3. Хими́на И.Н. Атлас эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта: диагностические возможности видеогастроскопа EG-2990Zi, совмещенного с видеопроцессором ЕРК-і7000 Pentax. Результаты применения эндоскопии высокого разрешения HD+ і - scan с функцией оптического увеличения / Хими́на И. Н. - Воронеж: Цифровая полиграфия 2016. - 115 с.
4. Bornschein J., Bird-Lieberman E.L., Malfertheiner P. The Rationale and Efficacy of Primary and Secondary Prevention in Adenocarcinomas of the Upper Gastrointestinal Tract. *Dig Dis.* 2019;37(5):381–393.
5. Fabisiak A., Bartoszek A., Kardas G. et al. Possible application of trefoil factor family peptides in gastroesophageal reflux and Barrett’s esophagus. *Peptides.* 2019;115:27–31.
6. Khimina I.N. Assessment of the Efficiency of the Narrow-Band Imaging With Optical Magnification in the Diagnostics of Upper Gastrointestinal Diseases/ I.N. Khimina, A.N. Trifanov, Y.V. Minchenko, N.P.Khimin, K.A. Razinkin // *International Journal of Recent Technology and Engineering (IJRTE)*ISSN: 2277-3878, Volume-8 Issue-3, September 2019; 4564-4574.
7. Kohoutova D., Haidry R., Banks M. et al. Long-term outcomes of the randomized controlled trial comparing 5-aminolaevulinic acid and Photofrin photodynamic therapy for Barrett’s oesophagus related neoplasia. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(5):527–532.
8. Nowicki-Osuch K., Di Pietro M. How Deep Are the Roots of Barrett’s Esophagus? *Gastroenterology.* 2019; 156(6):1928–1930.
9. Steele D., Baig K.K., Peter S. Evolving screening and surveillance techniques for Barrett’s esophagus. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2045–2057.
10. Watanabe M. Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease:retrospective study/ M. Watanabe, E. Nakatani, H. Yoshikawa et al.// *BMC Gastroenterology* volume 17, Article number: 92 (2017):1123-1135.

SUMMARY

DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF THE USE OF A MAGNIFYING CHROMOENDOSCOPY WHEN EXAMINING THE ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH A GASTROENTEROLOGICAL PROFILE WITH EXTRAESOPHAGEAL MANIFESTATIONS OF REFLUX DISEASE

¹Khimin N., ²Khimina I., ³Trifanov A., ⁴Minchenko Y., ⁵Razinkin K.

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ²“Consultative and diagnostic center №6 DZM”, Moscow;

³Voronezh Regional Clinical Consultative And Diagnostic Center; ⁴Central district hospital Neklinovsky district of Rostov region;

⁵Voronezh State Technical University, Russian Federation

The article is devoted to the study of the diagnostic effectiveness of using magnifying chromoendoscopy when examining the oral cavity in patients with a gastroenterological profile with extra-esophageal manifestations of reflux disease. Pathologies of the oral cavity are often one of the additional symptoms, according to the Montreal Consensus and classification of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Barrett’s esophagus is a serious complication of GERD, in which a cylindrical epithelium with intestinal metaplasia is found in the epithelial lining of the mucous membrane of the esophagus, which is a marker of this disease often in combina-

tion with dysplasia instead of squamous stratified non-keratinized epithelium. The relevance is due to the fact that this disease is considered as a precancerous condition and is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the lower third of the esophagus.

In this regard, timely diagnosis of Barrett’s esophagus and monitoring of these patients will improve the prognosis of the disease and reduce the frequency of deaths.

Keywords: magnifying chromoendoscopy, diagnostic effectiveness, oral cavity, Barrett’s esophagus, gastroesophageal reflux disease.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УВЕЛИЧИТЕЛЬНОЙ ХРОМОЭНДОСКОПИИ ПРИ ОСМОТРЕ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

¹Химин Н.П., ²Химина И.Н., ³Трифанов А.Н.,
⁴Минченко Ю.В., ⁵Разинкин К.А.

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; ²«Консультативно-диагностический центр №6 ДЗМ», Москва; ³Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр; ⁴Центральная районная больница Неклиновского района Ростовской области; ⁵Воронежский государственный технический университет, Российская Федерация

Статья посвящена исследованию диагностической эффективности использования увеличительной хромоэндоскопии при осмотре полости рта у пациентов гастроэнтерологического профиля с экстраэзофагеальными проявлениями рефлюксной болезни. Патологии полости рта зачастую являются одним из дополнительных симптомов, согласно Монреальскому консенсусу и классификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Пищевод Барретта является серьёзным осложнением ГЭРБ, при котором в эпителиальной выстилке слизистой оболочки пищевода обнаруживается цилиндрический эпителий с кишечной метаплазией, являющейся маркером данного заболевания, нередко, в сочетании с дисплазией впазном плоского многослойного неороговевающего эпителия. Актуальность исследования обусловлена тем, что это заболевание рассматривается как предраковое состояние и ассоциируется с повышением риска развития аденокарциномы нижней трети пищевода. В связи с этим, своевременная диагностика пищевода Барретта и мониторинг этих пациентов позволят улучшить прогноз заболевания и снизить частоту смертельных исходов.

В работе представлена методика сравнительной оценки состояния слизистой оболочки и морфологических критериев у пациентов с пищеводом Барретта при проведении узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением в сравнении с рутинной методикой эндоскопического исследования. Сравнению подверглись эндоскопические показатели и морфологические критерии диагностики, учитывалось также состояние полости рта.

Инновационная технология выявления изменений слизистой оболочки пищевода, характеризующаяся неопластическим потенциалом, обладает безусловным преимуществом перед рутинной методикой гастроскопии и подтверждает необходимость комплексного обследования пациентов с патологией ЖКТ, включающего визуализацию полости рта.

რეზიუმე

გამადიდებელი ქრომოენდოსკოპიის გამოყენების სადიაგნოსტიკო ეფექტურობა პირის ღრუს დათვალიერებისას გასტროენტეროლოგიური პროფილის პაციენტებში რეფლუქსური დაავადების ექსტრაეზოფაგური გამოვლინებებით

¹ნ.ხიმინი, ²ი.ხიმინა, ³ა.ტრიფანოვი, ⁴ი.უ.მინჩენკო,
⁵კ.რაზინკინი

¹მოსკოვის ა.ევდოკიმოვის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი; ²საკონსულტაციო-სადიაგნოსტიკო ცენტრი №6, მოსკოვი; ³ვორონეჟის საოლქო კლინიკური საკონსულტაციო-სადიაგნოსტიკო ცენტრი; ⁴როსტოვის ოლქის ნეკლინის რაიონის ცენტრალური რაიონული საავადმყოფო; ⁵ვორონეჟის სახელმწიფო ტექნიკური უნივერსიტეტი, რუსეთის ფედერაცია

სტატია ეძღვნება გამადიდებელი ქრომოენდოსკოპიის გამოყენების სადიაგნოსტიკო ეფექტურობის კვლევას პირის ღრუს დათვალიერებისას გასტროენტეროლოგიური პროფილის პაციენტებში რეფლუქსური დაავადების ექსტრაეზოფაგური გამოვლინებებით. პირის ღრუს პათოლოგიები, მონრეალის კონსენსუსის კლასიფიკაციის მიხედვით, ხშირად წარმოადგენს გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების დამატებით სიმპტომს. ბარეტის საყლაპავი წარმოადგენს გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების სერიოზულ გართულებას, რომლის დროსაც საყლაპავის ლორწოვანი გარსის ეპითელიურ ამონაფენში ვლინდება ცილინდრული ეპითელიუმი ნაწლავური მეტაპლაზიით, რაც ამ დაავადების მარკერს წარმოადგენს, ხშირად - დისპლაზიასთან შეწყვიტით, მრავალშრიანი ბრტყელი გაურქოვანებელი ეპითელიუმის ნაცვლად. საკითხის აქტუალობა კი იმითაა განპირობებული, რომ დაავადება განიხილება პრეკანცერულ მდგომარეობად და ასოცირდება საყლაპავის ქვედა მესამედის ადენოკარცინომის განვითარების რისკის ზრდასთან. ამასთან დაკავშირებით, ბარეტის საყლაპავის დროული დიაგნოსტიკა და ამ პაციენტების მონიტორინგი იძლევა დაავადების პროგნოზის გაუმჯობესების და სიკვდილობის სისხირის შემცირების შესაძლებლობას.

ნაშრომში, ასევე, მოტანილია ბარეტის საყლაპავის მქონე პაციენტებში ლორწოვანი გარსის მდგომარეობის და მორფოლოგიური კრიტერიუმების მდგომარეობის შეფასების მეთოდოლოგია ვიწროსპექტრული ენდოსკოპიის გამოყენებისას ოპტიკური გადიდებით, რუტინულ ენდოსკოპიური კვლევის მეთოდოლოგიასთან შედარებით. შედარებულია, ასევე, ენდოსკოპიური მანევრებლები და დიაგნოსტიკის მორფოლოგიური კრიტერიუმები, გათვალისწინებულია პირის ღრუს მდგომარეობა.

მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი ამ მეთოდოლოგიის გამოყენებისას იძლევა საყლაპავის ლორწოვანი გარსის ნეოპლაზიურამდელი ცვლილებების ადრეული გამოვლინების შესაძლებლობას ბარეტის საყლაპავის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში.

THE EFFECT OF OXIDATIVE STRESS ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Abrahamovych M., Abrahamovych O., Fayura O., Fayura L., Tolopko S.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine

Liver cirrhosis (LC) is a polyetiologic disease, to the diagnosis and treatment of which the special attention is paid. LC gradually leads to the injury of many organs and systems of the organism, and consequently decreases the duration and the deterioration of the patients' life quality. The most common causes of the disease - alcohol, hepatitis C and B viruses, medicines, etc. are the trigger factors for the formation of reactive oxygen species (ROS) [9, 10, 15, 22, 29, 39, 42, 44, 45] in the liver - an organ with intense metabolic and synthetic processes.

It is known that the nervous system, as one of the most highly differentiated tissues of the organism, is sensitive to the ROS effects [38]. Moderate or low levels of ROS are considered important for the functioning of neurons, while excessive content is dangerous, since under normal conditions, the harmful effects of ROS during aerobic metabolism are neutralized by the antioxidant system, and thus the nervous system effectively regulates oxygen consumption and oxygen. But when ROS formation exceeds the ability of the antioxidant system to eliminate them, the strong oxidation of proteins and lipids, which causes the cellular degeneration and impaired neuronal function occurs [12, 27, 32]. One of the first to be influenced by the ROS is the autonomic nervous system (ANS), which innervates the internal organs, including the liver, skin, smooth muscles, endocrine glands and heart, as well as the blood supply and trophism of all organs, maintaining the constancy of the internal environment [1, 8, 31].

However, the relationship between oxidative stress and autonomic dysfunction, as well as its effect on liver in patients with LC, are not well understood and need further investigation.

Aim - to investigate the effect of oxidative stress on the autonomic nervous system state in patients with liver cirrhosis.

Material and methods. The study was performed in two stages. All the participants obtained the written consent to take part in the study 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. In a randomized way with the preliminary stratification by the presence of LC 81 patients - 55 males (67.9%), 26 females (32.1%), aged 46.9 ± 10.8 years were included to the study. All of them were hospitalized and treated at Lviv Regional Hepatology Center created on the base of the Department of Internal Medicine N 1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University and Gastroenterology Department of Lviv Regional Clinical Hospital. All the patients underwent the comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of the modern medicine (Orders of the Ministry of Health of Ukraine N 593 dated December 12, 2004, N 271 dated June 13, 2005, N 433 dated July 3, 2006, N 436 dated July 3, 2006, N 128 dated March 19, 2007, N 647 dated June 30, 2010, N 280 dated May 11, 2011).

Among all the participants 56 (69.1%) patients had LC of alcoholic genesis, hepatitis C virus was the etiological factor in five patients (6.2%). Mixed (combined) genesis of the LC was diagnosed in 19 patients (23.5%); we were unable to identify the cause of LC in one person (1.2%).

20 (24.7%) patients of the examined ones - 16 (80.0%) males, 4 (20.0%) females aged 43.10 ± 10.13 years were from class A by the criteria of C.G. Child-R. N. Pugh, 31 (38.3%) patients - 22 (71.0%) males, 9 (29.0%) females aged 45.84 ± 10.37 years - from class B, 30 (37.0%) patients - 17 (56.7%) males, 13 (43.3%) females aged 50.53 ± 10.84 years - from class C.

Among the indicators of redox homeostasis the content of malondialdehyde (MDA) and of catalase (CAT) were determined. To determine the MDA content, the method based on the activation of lipid peroxidation process by the ferric ions (Fe^{2+}) with the detection of the particular amount using spectrophotometry was applied. MDA reacts with 2-tiobarbituric acid in acidic medium and forms colored trimethylene complex with a maximum absorption peak at the wave length of 532 nm at high temperature [7]. To determine the content of CAT in all the study participants we used the method based on the ability of H_2O_2 to form the stable colored complex with molybdenum salts using the reactives of Sigma-Aldrich, USA. The molybdenum peroxide compounds color intensity depends on the amount of H_2O_2 in solution. CAT, decomposing H_2O_2 , reduces the color intensity of the sample [6].

The study of ANS status was carried out using the registration of heart rate variability (HRV) based on the estimation of the duration of RR intervals on the ECG of successive cycles of the heart contractions over the certain time intervals (in our case, the change in the duration of the NN intervals of consecutive cycles of heart rate during the 6 minutes in lying (preloading test - before the physical activity) and in standing (loading test - after the physical activity) positions). The recording was carried out on a computer electrocardiograph Poly-Spectr (Neurosoft, Ivanovo, Russia).

HRV information was obtained by evaluating the different quantitative parameters of rhythm frames (numerical sequences, elements of which are time intervals between two adjacent heartbeats).

The methods used for HRV analysis were divided into two large groups: analysis methods in time plane and analysis methods in frequency plane. The first group methods were used for the quantitative evaluation of HRV over the certain period of time (the rhythmogram is considered to be a set of consecutive RR periods, or, as they are called, NN (Normal to Normal)). They were divided into statistical and geometric ones. The following HRV parameters were analyzed: time - mean duration of NN intervals RRNN, standard deviation of NN intervals - SDNN, the square root of the mean squared differences of successive NN interval - RMSSD, percent of variation coefficient - CV%, percent of consecutive NN intervals with difference more than 50 mc between - pNN50%; spectral - total power - TP, very low frequency - VLF, percent of very low frequency - VLF%, low frequency - LF, percent of low frequency - LF%, high frequency - HF, percent of high frequency - HF%.

In the first phase of the study we evaluated the relationship between the altered redox homeostasis and HRV parameters by analyzing the values of these indices in the cirrhotic

patients before the physical activity using the correlation analysis.

In the second stage of the study, a correlation analysis of the parameters of redox homeostasis and HRV parameters after the physical activity in the cirrhotic patients was performed.

The results were processed on a personal computer in Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 using descriptive statistics. Each parameter was tested for normality of distribution. Student's (W. S. Gosset's) t-test was used to compare the samples with normal (Gaussian) distribution, and three or more groups were compared by ANOVA F (with J. Tukey's post-hoc). The H. B. Mann-D. R. Whitney criterion was used to compare the samples with abnormal (non-Gaussian) distribution, and W. Kruskal-W. A. Wallis - H (with O. J. Dunn's post-hoc) - to compare three or more groups. In order to identify and evaluate the relationships between the quantitative indicators, correlation analysis was performed by parametric correlation with the determination of the linear correlation coefficient of K. Pearson (r-Pearson) in case of normal distribution and the correlation coefficient of Spearman (r-Spearman) in case of abnormal distribution. The results obtained in case of normal distribution were presented as $M \pm \sigma$, n - the number of patients examined in the group, in case of abnormal distribution - as Me (25.0%; 75.0%). The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results and discussion. In the first phase of the study, we analyzed the relationship between the altered redox homeostasis parameters and HRV indices before the physical activity in patients with LC using the correlation analysis (Tables 1, 2). The correlation relationships between the HRV time analysis indices and MDA, CAT in patients with LC before the physical activity are shown in Table. 1.

The results of HRV time parameters analysis before the physical activity revealed that MDA positively correlated with HR ($r=0.34$; $p=0.001$) - direct moderate correlation, CAT - negatively ($r=-0.28$; $p=0.009$) - inverse weak correlation. Also, MDA

content negatively correlated with RRNN ($r=-0.30$; $p=0.009$) - inverse moderate correlation, SDNN ($r=-0.46$; $p < 0.001$) - inverse moderate correlation, RMSSD ($r=-0.38$; $p < 0.001$) - inverse moderate correlation, pNN 50% ($r=-0.19$; $p=0.31$) - inverse weak correlation, CV% ($r=-0.47$; $p < 0.001$) - inverse moderate correlation. It may confirm the ANS injury due to the prooxidant MDA content increase with the LC severity worsening. This is verified by the fact that the CAT content positively correlated with RRNN ($r=0.22$; $p=0.057$) - direct weak correlation, SDNN ($r=0.42$; $p < 0.001$) - direct moderate correlation, RMSSD ($r=0.42$; $p < 0.001$) - direct moderate correlation, pNN 50% ($r=0.1$; $p=0.69$) - direct weak correlation, CV% ($r=0.46$; $p < 0.001$) - direct moderate correlation.

The correlation relationships between the HRV spectral analysis parameters recorded before the physical activity and the content of MDA and CAT in patients with LC are shown in Table. 2.

The results of the study of HRV spectral analysis correlation relationships revealed that MDA content negatively correlated with TP ($r=-0.43$; $p < 0.001$) - inverse moderate correlation, HF ($r=-0.38$; $p < 0.001$) - inverse moderate correlation, LF ($r=-0.41$; $p < 0.001$) - inverse moderate correlation, VLF ($r=-0.38$; $p < 0.001$) - inverse moderate correlation, LF/HF ($r=-0.11$; $p=0.36$) - inverse weak correlation, %LF ($r=-0.25$; $p=0.03$) - inverse weak correlation, %HF ($r=-0.29$; $p=0.011$) - inverse weak correlation, positively - with %VLF ($r=0.33$; $p=0.005$) - direct moderate correlation. The content of CAT, in its turn, positively correlated with TP ($r=0.41$; $p < 0.001$) - direct moderate correlation, HF ($r=0.38$; $p < 0.001$) - direct moderate correlation, LF ($r=0.36$; $p=0.001$) - direct moderate correlation, VLF ($r=0.42$; $p < 0.001$) - direct moderate correlation, LF/HF ($r=0.18$; $p=0.13$) - direct weak correlation, %LF ($r=0.14$; $p=0.22$) - direct weak correlation, %HF ($r=0.26$; $p=0.025$) - direct weak correlation, negatively - with %VLF ($r=0.28$; $p=0.015$) - inverse weak correlation. These changes confirm the pathogenetic relationship between the redox homeostasis and ANS lesions in patients with LC.

Table 1. Correlation relationships between malondialdehyde, catalase content and heart rate variability time analysis parameters recorded before the physical activity in the cirrhotic patients

HRV parameter Redox homeostasis parameter	Heart rate (HR)	RRNN	SDNN	RMSSD	pNN 50%	CV%
MDA	$r=0.34$; $p=0.001$	$r=-0.30$; $p=0.009$	$r=-0.46$; $p < 0.001$	$r=-0.38$; $p < 0.001$	$r=-0.19$; $p=0.31$	$r=-0.47$; $p < 0.001$
CAT	$r=-0.28$; $p=0.009$	$r=0.22$; $p=0.057$	$r=0.42$; $p < 0.001$	$r=0.42$; $p < 0.001$	$r=0.07$; $p=0.69$	$r=0.46$; $p < 0.001$

Table 2. Correlation relationships between malondialdehyde, catalase content and heart rate variability spectral analysis parameters recorded before the physical activity in the cirrhotic patients

HRV parameter Redox homeostasis parameter	TP	HF	LF	VLF	LF/HF	%VLF	%LF	%HF
MDA	$r=-0.43$; $p < 0.001$	$r=-0.38$; $p < 0.001$	$r=-0.41$; $p < 0.001$	$r=-0.38$; $p < 0.001$	$r=0.11$; $p=0.36$	$r=0.33$; $p=0.005$	$r=-0.25$; $p=0.03$	$r=-0.29$; $p=0.011$
CAT	$r=0.41$; $p < 0.001$	$r=0.38$; $p < 0.001$	$r=0.36$; $p=0.001$	$r=0.42$; $p < 0.001$	$r=-0.18$; $p=0.13$	$r=-0.28$; $p=0.015$	$r=0.14$; $p=0.22$	$r=0.26$; $p=0.025$

Table 3. Correlation relationships between malondialdehyde, catalase content and heart rate variability time analysis parameters recorded after the physical activity in the cirrhotic patients

HRV parameter / Redox homeostasis parameter	HR	RRNN	SDNN	RMSSD	pNN 50%	CV%
MDA	r=0.07; p=0.55	r=-0.06; p=0.59	r=-0.18; p=0.12	r=-0.10; p=0.40	r=0.05; p=0.83	r=-0.29; p=0.012
CAT	r=-0.05; p=0.66	r=-0.003; p=0.98	r=0.23; p=0.048	r=0.15; p=0.18	r=-0.24; p=0.34	r=0.29; p=0.012

Table 4. Correlation relationships between malondialdehyde, catalase content and heart rate variability spectral analysis parameters recorded after the physical activity in the cirrhotic patients

HRV parameter / Redox homeostasis parameter	TP	HF	LF	VLF	LF/HF	%VLF	%LF	%HF
MDA	r=-0.20; p=0.08	r=-0.08; p=0.46	r=-0.17; p=0.15	r=-0.21; p=0.07	r=-0.02; p=0.87	r=-0.02; p=0.87	r=-0.007; p=0.95	r=0.01; p=0.93
CAT	r=0.24; p=0.044	r=0.16; p=0.17	r=0.28; p=0.016	r=0.23; p=0.047	r=0.15; p=0.18	r=-0.11; p=0.35	r=0.14; p=0.22	r=0.01; p=0.91

In the second stage of the study, we performed the correlation analysis of the parameters of redox homeostasis and HRV after the physical activity in patients with LC (Tables 3, 4). The correlation relationships between HRV time parameters analysis and MDA, CAT in patients with LC are shown in Table. 3.

The results of analysis of HRV time analysis parameters after the physical activity revealed that MDA content negatively correlated with CV% (r=-0.29; p=0.012) - inverse weak correlation, and the content of CAT positively correlated with SDNN (r=0.23, p=0.048) - direct weak correlation, CV% (r=0.29; p=0.012) - direct weak correlation, indicating the decrease in the activity of the antioxidant system and, therefore, its protective action and activation of prooxidant effects with ANS damage.

The correlation relationships between the HRV spectral analysis parameters recorded after the physical activity and the content of MDA and CAT in patients with LC are shown in Table 4.

The results of the study of the correlation relationships of the HRV spectral analysis parameters after the physical activity revealed that the content of CAT positively correlated with TP (r=0.24; p=0.044) - direct weak correlation, LF (r=0.28; p=0.016) - direct weak correlation, VLF (r=0.23; p=0.047) - direct weak correlation, confirming the pathogenetic relationship between the changes in redox homeostasis and ANS damage in patients with LC.

Oxidative stress and the antioxidant defense system activity lack, as important pathogenetic parts of vascular tone dysfunction, have a significant effect on the ANS in patients with LC, causing the predominance of the sympathetic branch activity over the parasympathetic one.

Under the influence of viruses, alcohol, drug or toxic agents in the human body, the formation of ROS occurs. In the cirrhotic patients, a large number of them are formed in the mitochondria, K. V. von Kupffer cells, ie locally in the liver. Further, under the influence of ROS the increased synthesis of endothelin-1, deactivation of nitric oxide (NO) with the formation of reactive nitrogen species (eg peroxynitrite) occurs. As a result of these processes, local vasoconstriction is enhanced with the subsequent compensatory formation of NO. Under the condi-

tions of enhanced ROS formation, the amount of reactive nitrogen species also increase [18,41], causing the oxidative damage, protein nitration and S-nitrosylation of proteins, lipids and deoxyribonucleic acid [21,35], and consequently - liver tissue damage [11,25]. As the response to the NO content decrease in the liver microcirculation together with hepatocytes damage severity and portal pressure increase systemic production of NO increase [16,23,28]. It becomes the main cause of peripheral vasodilation [40] and stimulation of the parasympathetic nervous system. Compensatory the hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system, due to the occurrence of hypoperfusion of the kidneys caused by the inadequate peripheral vasodilation, hypotension with the formation of an excessive amount of renin [37,46], angiotensin II and aldosterone with subsequent sympathetic nervous system (SNS) activation is observed in the cirrhotic patients [34,43].

In particular, the influence of angiotensin II excess is mediated by the endothelial dysfunction, vasoconstriction, sodium water retention, ROS, inflammatory mediators, and pro-fibrotic cytokines generation [17, 24, 33], under the influence of which the brain vegetative zones activation with subsequent sympathetic neurons activation is observed.

The appearance of a large number of ROS in the systemic circulation with the formation of nitrogen active species due to the interaction with NO causes the NO content decrease. Normally, it causes tonic inhibition of SNS activity at the central level, but the enhanced formation of ROS causes the activation of the SNS due to oxidation/inactivation of NO. As a result of SNS activation, the formation of adrenaline, norepinephrine, and acetylcholine is increased. But due to endothelial dysfunction, the endothelial cell receptors become insensitive to them and the regulation of the processes passes to the neurohumoral level.

As a result of all these processes, the values of HRV are reduced in patients with LC [1-5, 8], in particular due to the influence of inflammatory mediators, since the plasma concentrations of inflammatory cytokines increase even in the absence of active infection. In connection with this, several mechanisms to explain the reduction in HRV have been proposed in the cirrhotic patients [14,26,27].

In addition, since oxidative stress in the human body causes the damage of proteins, lipids and nucleic acids, ROS significantly affect the axonal transport, damaging the mitochondria, disrupting the functioning of the electron-transport system, and regulating the pro-apoptotic proteins such as cytochrome C release. The last ones activate the caspases cascade system, which subsequently leads to the increase of the blood-brain barrier permeability and changes in brain morphology with the cellular degeneration; neuronal inflammation, impaired synaptic signaling and neuronal apoptosis. In its turn the massive apoptosis of neurons can be considered as a potential mechanism of autonomic stimulation attenuation [13, 19]. The confirmation of the oxidative stress effect on the nervous system, stating that high concentrations of ROS reduce the synaptic signaling and mechanisms of brain plasticity can also be found in the works of many authors [20, 36].

Conclusions. Oxidative stress, triggering the pathogenetic mechanisms with involvement in the process of nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, angiotensin II, aldosterone has an effect on the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis. However, the realization of the dominant influence of the sympathetic branch of the autonomic nervous system is minimized due to the decrease in the sensitivity of receptors to vasoconstrictors, including to neurotransmitters.

REFERENCES

1. Абрагамович М.О., Ферко М.Р. Характеристика стану вегетативної нервової системи у хворих на цирроз печінки та його залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослі дження варіабельності серцевого ритму. // Львівський клінічний вісник 2016; 1 (13): 8-16.
2. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. // Клиническая информатика и телемедицина 2004; 1: 54-64.
3. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Воробьева О. В. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: 2003; 752.
4. Григорьева З. Е., Авраменко Н. Ф., Колбина И. В. Анализ вариабельности сердечного ритма в клинической практике. // Запорожский медицинский журнал 2005; 1: 96-100.
5. Коркушко О. В., Писарук А. В., Шатило В. Б. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты). К.: 2002; 191.
6. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Н., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. // Лабораторное дело 1983; 10: 16-18.
7. Тимбурлатов Р. Р., Селезнев Е. Е. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. // Лаб дело 1981; 4: 209-211.
8. Abrahamovych O., Abrahamovych M., Tolopko S., Ferko M., Fayura O. State of the Autonomic Nervous System in Patients with the Different Severity Stages of Cirrhosis of the Liver. // Lviv Clinical Bulletin 2014; 4 (8): 19-23.
9. Alexander V., Ivanov O., Khomich A., Birke B. Oxidative Stress in Hepatitis C Infection. The Liver. Oxid Stress Diet Antioxidants 2018; 1-13.
10. Assimakopoulos S. F., Gogos C., Labropoulou-Karatzas C. Could antioxidants be the "magic pill" for cirrhosis-related complications? A pathophysiological appraisal. // Med Hypotheses 2011; 77: 419-423.
11. Balasubramaniyan V., Wright G., Sharma V., Davies N. A., Sharifi Y., Habtesion A., Mookerjee R. P., Jalan R. Ammonia reduction with ornithine phenylacetate restores brain eNOS activity via the DDAH-ADMA pathway in bile duct-ligated cirrhotic rats. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012; 302: G145-G152.
12. Campese V. M., Ye. S., Zhong H., Yanamadala V., Ye Z., Chiu J. Reactive oxygen species stimulate central and peripheral sympathetic nervous system activity. // Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287(2): H695-703.
13. Fadaee S. B., Beetham K. S., Howden E. J., Stanton T., Isabel N. M., Coombes J. S. Oxidative stress is associated with decreased heart rate variability in patients with chronic kidney disease // Redox Report 2017; 22(5): 197-204.
14. Frith J., Newton J. L. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. // Hepat Med 2011; 3: 81-87.
15. Fujita N., Sugimoto R., Ma N., Tanaka H., Iwasa M., Kobayashi Y., Kawanishi S., Watanabe S., Kaito M., Takei Y. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. // J Viral Hepat 2008; 15(7): 498-507.
16. Garcia-Estan J., Ortiz M. C., Lee S. S. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. // Clin Sci (Lond) 2002; 102: 213-222.
17. Grace J. A., Klein S., Herath C. B., Granzow M., Schierwagen R., Masing N., Walther T., Sauerbruch T., Burrell L. M., Angus P. W. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. // Gastroenterology 2013; 145: 874-884.e5.
18. Gracia-Sancho J., Lavina B., Rodriguez-Vilarrupla A., Garcia-Caldero H., Fernandez M., Bosch J., Garcia-Pagan J. C. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. // Hepatology 2008; 47(4): 1248-1256.
19. Huang M. L., Chiang S., Kalinowski D. S., Bae D. H., Sahni S., Richardson D. R. The Role of the Antioxidant Response in Mitochondrial Dysfunction in Degenerative Diseases: Cross-Talk between Antioxidant Defense, Autophagy, and Apoptosis. // Oxid Med Cell Longev 2019; 2019: 6392763.
20. Knapp L. T., Klann E. Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: contributory or inhibitory? // J Neurosci Res 2002; 70: 1-7.
21. Lee J. H., Yang E. S., Park J. W. Inactivation of NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase by peroxynitrite. Implications for cytotoxicity and alcohol-induced liver injury. // J Biol Chem 2003; 278: 51360-51371.
22. Li H., Huang M. H., Jiang J. D., Peng Z. G. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. // World J Gastroenterol 2018; 24(47): 5297-5311.
23. Liu H., Gaskari S. A., Lee S. S. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. // World J Gastroenterol 2006; 12(6): 837-842.
24. Locatelli F., Del Vecchio L., Cavalli A. Inhibition of the renin-angiotensin system in chronic kidney disease: a critical look to single and dual blockade. // Nephron Clin Pract 2009; 113: c286-c293.
25. MacMicking J. D., Nathan C., Hom G., Chartrain N., Fletcher D. S., Trumbauer M., Stevens K., Xie Q. W., Sokol K., Hutchinson N. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. // Cell 1995; 81: 641-650.
26. Mani A. R., Montagnese S., Jackson C. D., Jenkins C. W.,

Head I. M., Stephens R. C., Moore K. P., Morgan M. Y. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. //Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296(2): G330–G338.

27. Mizuno K., Ueno Y. Autonomic Nervous System and the Liver. //Hepatology Research 2017; 47: 160-165.

28. Morales-Ruiz M., Jimenez W., Perez-Sala D., Ros J., Leivas A., Lamas S., Rivera F., Arroyo V. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. //Hepatology 1996; 24: 1481–1486.

29. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. //Free Radic Biol Med 2009; 47: 469-484.

30. Papaioannou V., Pneumatikos I., Maglaveras N. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations. //Front Physiol 2013; 4: 174.

31. Parent R., Gidron Y., Lebossé F., Decaens T., Zoulim F. The Potential Implication of the Autonomic Nervous System in Hepatocellular Carcinoma. //Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2019; 8(1): 145–148.

32. Patel M. Targeting Oxidative Stress in Central Nervous System Disorders. Trends Pharmacol Sci. 2016; 37(9): 768–778.

33. Pugsley M. K. The angiotensin-II (AT-II) receptor blocker olmesartan reduces renal damage in animal models of hypertension and diabetes. //Proc West Pharmacol Soc 2005; 48: 35–38.

34. Rajagopalan S., Kurz S., Münzel T., Tarpey M., Freeman B. A., Griending K. K., Harrison D. G. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. //J Clin Invest 1996; 97: 1916–1923.

35. Ridnour L. A., Thomas D. D., Mancardi D., Espey M. G., Miranda K. M., Paolocci N., Feelisch M., Fukuto J., Wink D. A. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. //Biol Chem 2004; 385: 1–10.

36. Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. //J Pharmacol Exp Ther 2017; 360(1): 201–205.

37. Shim K. Y., Eom Y. W., Kim M. Y., Kang S. H., Baik S. K. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. //Korean J Intern Med 2018; 33: 453-461.

38. Sorumunen C. Terminology for Health Professionals. 6th ed. Delmar Cengage Learning, USA, 2010; 585 p.

39. Thabut D., Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? //J Hepatol 2010; 53(5): 976–980.

40. Tsochatzis E. A., Bosch J., Burroughs A. K. Liver cirrhosis. 2014; 13.

41. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. //World J Hepatol 2015; 7(3): 443–459.

42. Xu X. M., Zhou X. Y., Li X. Y., Guo J., Wang H. Z., Li Y., Yang C. C., Liu T. H., Cai J. P. Increased oxidative damage of RNA in liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. //Free Radic Res 2018; 52(4): 426-433.

43. Yoshiji H., Kuriyama S., Yoshii J., Ikenaka Y., Noguchi R., Nakatani T., Tsujinoue H., Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. //Hepatology 2001; 34: 745–750.

44. Zampino R., Marrone A., Rinaldi L., Guerrera B., Nevola R., Boemio A., Iuliano N., Giordano M., Passariello N., Sasso F. C., Albano E., Adinolfi L. E. Endotoxemia contributes to steatosis, insulin resistance and atherosclerosis in chronic hepatitis

C: the role of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. //Infection 2018; 46(6): 793-799.

45. Zhou C., Lai Y., Huang P., Xie L., Lin H., Zhou Z., Mo C., Deng G., Yan W., Gao Z., Huang S., Chen Y., Sun X., Lv Z., Gao L. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress. //Life Sci 2019; 216: 305-312.

46. Zhou W. C., Zhang Q. B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. //World J Gastroenterol 2014; 20: 7312–7324.

SUMMARY

THE EFFECT OF OXIDATIVE STRESS ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Abrahamovych M., Abrahamovych O., Fayura O., Fayura L., Tolopko S.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine

Aim - to investigate the effect of oxidative stress on the autonomic nervous system state in patients with liver cirrhosis.

In a randomized way with the preliminary stratification by the presence of LC 81 patients - 55 (67.9%) males, 26 (32.1%) females, aged 46.9±10.8 years were included to the study after the signing the informed consent. All the patients underwent the comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of the modern medicine. Among the indicators of redox homeostasis the content of malondialdehyde (MDA) and of catalase (CAT) were determined. The study of autonomic nervous system (ANS) status was carried out using the registration of heart rate variability (HRV) before and after the physical activity. The results were processed on a personal computer in Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 using descriptive statistics. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

The results of HRV time parameters analysis before the physical activity revealed that MDA content negatively correlated with mean duration of NN (RR) intervals (RRNN), standard deviation of NN intervals (SDNN), the square root of the mean squared differences of successive NN interval (RMSSD), the percent of consecutive NN intervals with difference more than 50 ms between (pNN 50%), percent of variation coefficient (CV%) and positively – with heart rate. This is verified by the fact that the CAT content positively correlated with RRNN, SDNN, RMSSD, pNN 50% and negatively – with heart rate. The results of the study of HRV spectral analysis correlation relationships revealed that MDA content negatively and CAT - positively correlated with total power (TP), high frequency (HF), low frequency (LF), very low frequency (VLF), LF/HF index, percent of very low frequency (%VLF), percent of low frequency (%LF), percent of high frequency (%HF). The results of analysis of HRV time analysis parameters after the physical activity revealed that the MDA content negatively correlated with CV% and the content of CAT positively correlated with SDNN, CV%. The results of the study of the correlation relationships of the HRV spectral analysis parameters after the physical activity revealed that the content of CAT positively correlated with TP, LF, VLF.

Oxidative stress and the antioxidant defense system activity lack, as important pathogenetic parts of vascular tone dysfunc-

tion, have a significant effect on the ANS in patients with LC, causing the predominance of the sympathetic branch activity over the parasympathetic one.

Oxidative stress, triggering the relevant pathogenetic mechanisms has an effect on the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis. However, the realization of the dominant influence of the sympathetic branch of the autonomic nervous system is minimized due to the decrease in the sensitivity of receptors to vasoconstrictors, including to neurotransmitters.

Keywords: autonomic nervous system, liver cirrhosis, portal hypertension, oxidative stress, catalase.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Абрагамович М.О., Абрагамович О.О., Фаюра О.П., Фаюра Л.Р., Толочко С.Я.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; Институт клеточной биологии Национальной академии наук Украины

Цель - изучить влияние окислительного стресса на состояние вегетативной нервной системы у пациентов с циррозом печени.

Рандомизированным способом с предварительной стратификацией по наличию цирроза печени (ЦП) и информированным согласием на участие в исследовании, наблюдались 55 (67,9%) мужчин, 26 (32,1%) женщин в возрасте 46,9±10,8 г. (n=81). Все пациенты прошли комплексное обследование в соответствии с требованиями современной медицины. Среди показателей редокс-гомеостаза определяли содержание малонового диальдегида (МДА) и каталазы (КАТ). Исследование статуса вегетативной нервной системы (ВНС) проводилось с использованием регистрации вариабельности сердечного ритма (ВСР) до и после физической нагрузки. Результаты были обработаны на персональном компьютере в Statistica 6.0, Studiov. 1.1.442 и RCommanderv.2.4-4 с использованием описательной статистики. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Анализ параметров ВСР до физической активности показали, что содержание МДА отрицательно коррелирует с показателями RRNN (mean duration of NN (RR) intervals), SDNN (standard deviation of NN intervals), RMSSD (square root of the means squared differences of successive NN interval), pNN 50% (percent of consecutive NN intervals with difference more than 50 mc between), CV% (percent of fvariation coefficient) и позитивно – с частотой сердечных сокращений. Это подтверждается тем, что содержание КАТ положительно коррелировало с RRNN, SDNN, RMSSD, pNN 50% и негативно – с частотой сердечных сокращений. Результаты исследования корреляционных взаимосвязей спектрального анализа ВСР показали, что содержание МДА отрицательно, а КАТ положительно коррелирует с показателями TP (total power), HF (high frequency), LF (low frequency), VLF (very low frequency), LF/HF индекс, %VLF (percent of very low frequency), %LF (percent of low frequency), %HF (percent of high frequency). Анализ параметров ВСР после физической активности выявил, что содержание МДА отрицательно коррелирует с CV%, а содержание КАТ положительно кор-

релирует с SDNN, CV%, что указывает на снижение активности антиоксидантной системы и, следовательно, ее защитного действия и активации прооксидантных эффектов с повреждением ВНС. Результаты изучения корреляционных взаимосвязей параметров спектрального анализа ВСР после физической нагрузки показали, что содержание КАТ положительно коррелирует с TP, LF, VLF, подтверждая патогенетическую связь между изменениями редокс-гомеостаза и повреждением ВНС у пациентов с ЦП.

Окислительный стресс и снижение активности системы антиоксидантной защиты, как значимых патогенетических составных дисфункции тонуса сосудов, оказывают значительное влияние на ВНС у пациентов с ЦП, вызывая преобладание активности симпатической ветви над парасимпатической.

Окислительный стресс, запускающий соответствующие патогенетические механизмы, у пациентов с циррозом печени оказывает влияние на вегетативную нервную систему. Однако, реализация доминирующего влияния симпатической ветви вегетативной нервной системы сводится к минимуму ввиду понижения чувствительности рецепторов к вазоконстрикторам, в том числе к нейротрансмиттерам.

რეზიუმე

უანგეოთი სტრესის გავლენა ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემაზე ღვიძლის ციროზით დაავადებულ პაციენტებში

მ.აბრაჰამოვიჩი, ო.აბრაჰამოვიჩი, ო.ფაიურა, ლ.ფაიურა, ს.ტოლოკო

ღვოვის დანილო გალიცკის სახ. ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი; უჯრედული ბიოლოგიის ინსტიტუტი, უკრაინის ნაციონალური მეცნიერებათა აკადემია

კვლევის მიზანი - ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემაზე უანგეოთი სტრესის გავლენის შესწავლა ციროზით დაავადებულ პაციენტებში.

რანდომიზებული მეთოდით, ღვიძლის ციროზის წინასწარი სტრატეფიკაციით და კვლევაში მონაწილეობის წერილობითი თანხმობით, დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 81 პაციენტი - 55 (67,9%) მამაკაცი, 26 (32,1%) ქალი, 46,9±10,8 წ. ასაკში. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა კომპლექსური გამოკვლევა თანამედროვე მედიცინის მოთხოვნების შესაბამისად. რედოქს-ჰომეოსტაზის ინდიკატორებს შორის განისაზღვრა მალონდიალდეჰიდისა (MDA) და კატალაზის (CAT) შემცველობა. ვეგეტატიური ნერვული სისტემის სტატუსის შესწავლა განხორციელდა გულის რიტმის ცვალებადობის რეგისტრაციით ფიზიკური დატვირთვის დაწყებამდე და მის შემდეგ. შედეგები დამუშავდა პერსონალურ კომპიუტერზე Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 და R Commander v.2.4-4 აღწერილობითი სტატისტიკის გამოყენებით. ცვლილება ითვლებოდა სტატისტიკურად ღირებულის, თუ $p < 0,05$.

გულის რიტმის ვარიაბელობის პარამეტრების ანალიზმა ფიზიკურ აქტივობამდე აჩვენა მალონდი-ალდეჰიდის უარყოფითი კორელაცია RRNN (mean duration of NN (RR) intervals), SDNN (standard deviation of NN intervals), RMSSD (square root of the mean squared differences of successive NN interval), pNN 50% (percent of consecutive NN intervals with difference more than 50 mc between),

CV% (percent of variation coefficient) მაჩვენებლებთან და დადებითი - გულისცემის სიხშირის მაჩვენებლებთან, რაც დასტურდება კატალაზის (CAT) მაჩვენებლის დადებით კორელაციით RRNN, SDNN, RMSSD, pNN შემთხვევათა 50%-ში და უარყოფით კორელაციით გულისცემის სიხშირის მაჩვენებლებთან. გულის რიტმის ვარიაციულობის კორელაციური ურთიერთკავშირის სპექტრული ანალიზის შედეგებმა აჩვენა, რომ მაღალ-ფილტვების (MDA) შემცველობა უარყოფით კორელაციაშია, ხოლო CAT - დადებითში TP (total power), HF (high frequency), LF (low frequency), VLF (very low frequency), LF/HF ინდექსი, %VLF (percent of very low frequency), %LF (percent of low frequency), %HF (percent of high frequency). ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ გულის რიტმის ვარიაციულობის დროებითი ანალიზის პარამეტრების შეფასებით დადგინდა, რომ MDA უარყოფით კორელაციაშია CV%-თან, ხოლო CAT მაჩვენებელი - დადებითში SDNN, CV%, რაც მიუთითებს ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის და, შესაბამისად, მისი დამცველობითი ფუნქციის ეფექტურობის შემცირებაზე და პროოქსიდანტური ეფექტის გაძლიერებაზე ვეგეტატიური ნერვული სისტემის დაზიანებით. ფიზი-

კური დატვირთვის შემდეგ გულის რიტმის ვარიაციულობის პარამეტრების სპექტრულმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ CAT მაჩვენებელი დადებით კორელაციაშია TP, LF, VLF-სთან, რაც ადასტურებს პათოგენეზურ კავშირს რედოქს-პომპოსტაზის ცვლილებებსა და ვეგეტატიური ნერვული სისტემის დაზიანებას შორის ღვიძლის ციროზით დაავადებულ პაციენტებში.

ჟანგვითი სტრესი და ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის აქტივობის შემცირება, როგორც სისხლძარღვთა ტონის დისფუნქციის მნიშვნელოვანი პათოგენეზური კომპონენტი, მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ღვიძლის ციროზით დაავადებულ პაციენტთა ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემაზე, რაც იწვევს სიმპათიკური აქტივობის პრევალირებას პარასიმპათიკურზე.

ჟანგვითი სტრესი, რომელიც იწვევს შესაბამისი პათოგენეზური მექანიზმების ჩართვას, ზემოქმედებს ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემაზე ღვიძლის ციროზით პაციენტებში. ამასთან, ვეგეტატიური ნერვული სისტემის სიმპათიკური ტონის დომინანტური გავლენის განხორციელება მინიმუმამდე დაყვანილი, ვაზოკონსტრიქტორების, მათ შორის, ნეიროტრანსმიტერების მიმართ, რეცეპტორების მგრძობელობის შემცირების გამო.

NATURALLY-OCCURRING AUTOANTIBODIES TO HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN AND ITS SUBUNITS IN OVARIAN CYST PATIENTS

¹Chikadze N., ²Tevezdze M., ³Janelidze M., ¹Porakishvili N.

¹Javakhishvili Tbilisi State University, Division of Immunology and Microbiology;

²Tbilisi Medical Academy; ³IQ Clinic, Georgia

Ovarian cysts are often asymptomatic fluid-filled sacs which can affect women of any age. They are commonly discovered through gynecological imaging and vary widely in etiology, from physiologic, to complex benign, and finally to neoplastic [1,2]. Therefore, it is important to apply accurate laboratory biomarkers for early detection of malignant transformation. Currently, carbohydrate antigen 125 (CA-125) in combination with human epididymis protein 4 (HE4) are used as established biomarkers for the detection of ovarian cancer, which is the fifth most killing cancer in the world. A disadvantage of CA-125 is its low sensitivity to ovarian carcinomas at stage I, where only 50% of patients have an increased level of CA-125. Moreover, increased level of CA125 can also be detected in patients with endometriosis, pregnancy, uterine myomas, acute and chronic salpingitis and pelvic inflammatory disease [3,4]. Therefore, there is still an obvious need in new biomarkers that would serve as more precise diagnostic and/or prognostic indicators.

Here we hypothesize that naturally-occurring, anti-human chorionic gonadotropin (hCG) antibodies can be used as a prediction biomarker for non-malignant ovarian cysts whilst playing a protective role against their malignisation, and investigate epitope-based specificity of these antibodies.

hCG is a member of the glycoprotein hormone family, together with luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and thyroid stimulating hormone (TSH). hCG is a het-

erodimer consisting of a family-shared α -chain non-covalently associated with a hormone-specific β -chain. hCG is produced by the trophoblast of the pre-implantation embryo within a few days of fertilization, is essential for implantation and for the production of progesterone and estrogen by corpus luteum to ensure its maintenance through the duration of the pregnancy [5,6]. Miniscule expression of hCG whole hormone and/or hCG β can be found in normal tissues of both men and non-pregnant women, but physiological importance of this phenomenon remains unknown [7].

It has been well demonstrated that hCG is a biomarker for placental, trophoblast-derived and germ-cell derived tumours. The hormone-specific hCG β has been associated with epithelial tumours such as bladder, lung, oral/facial, breast, cervical, ovarian, vaginal, prostate, renal and pancreatic carcinomas [6,8,9]. The tumor cells not only secrete hCG, but it is also expressed on their surface as an α/β dimer or the hCG β -chain only [10,11]. It is believed that hCG plays a role of an autocrine growth factor for tumor cells [12,13] and may act at different levels to facilitate cancer progression: (a) as a transforming growth factor; (b) as an immunosuppressive agent; (c) as an inducer of metastasis; (d) as an angiogenic factor [10]. Bionutralisation of hCG β in carcinomas represents therefore a desirable approach for targeted anti-cancer therapy. Neutralization of soluble hCG with antibody may abrogate hCG-mediated tumor growth, angiogenesis,

and immune escape [14-16]. Recently we have demonstrated, that it is possible to develop a potential cancer vaccine, with high immunogenicity, which selectively targets hCG and its β subunit [17].

In the present study we have investigated the binding ability of sera from ovarian cyst patients to hCG and its subunits, the subclass usage of the revealed IgG autoantibodies and assessed their binding affinity.

Material and methods. Sera from 36 clinically diagnosed ovarian cyst patients aged 22-61 were collected in preservative-free test-tubes at "IQ clinic" of Tbilisi, Georgia. All patients were newly diagnosed and untreated at the time. Healthy control females (n=12), as well as patients were enrolled to the study following the informed consent by the collaborating group of clinicians observing full anonymity and ethical permission granted by the ethics committee of National Center for Disease Control and Public Health of Georgia. Separated sera were stored in 0.5 ml aliquots at -20°C for no longer than 2 months.

For the assessment of the titres of naturally-occurring autoantibodies to hCG $\alpha\beta$, hCG β , hCG α , hCG β carboxy-terminal peptide (hCG β CTP) and hCG β core fragment (hCG β CF) of IgG isotypes a standard enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method was used as previously described by us [18]. Briefly, Nunc MaxisorpC 96-well flat-bottomed microtiter plates were coated with 50 μ l of hCG $\alpha\beta$, hCG β , hCG α , hCG β CTP or hCG β CF at the concentration 1 μ g/ml in 0.05M carbonate-bicarbonate buffer (CBB, pH=9.6; Sigma, USA.), in duplicates. The plates were incubated overnight at 4°C. Blocking was performed using Pierce™ Protein-Free Blocking Buffer (Thermo Fisher Scientific, USA). Sera were serially diluted 1:25-1:6400 in PBS-Tween-BSA. For the detection antibody goat anti-human IgG horse-raddish peroxidase (HRP)-conjugated antibody (Sigma, USA) was used, and the substrate 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) (Sigma, USA). The plates were read at the optical density (OD) 450nm in a spectrophotometer (Selecta, Spain). The 50% and 75% titres were calculated as the dilution of serum corresponding to 50% or 75% of the plateau respectively, and the end-point titer as the highest but one dilution giving an OD

above the control. *t*-test was used to access significance between the mean values.

For the identification of IgG-subclasses the plates were coated with the protein as above. Following the application of an optimal serum dilution, defined above as the 50% titre, rabbit HRP conjugated antibody (Sigma, USA) to human IgG subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4) was added at a concentration 1 μ g/ml and the rest of the essay was performed as above.

Sera dilution which corresponds to 75% of the plateau binding as defined above were added to antigen-coated microtiter plates, the plates were incubated for 2 h at 37°C, washed three times in PBS-T and 100 μ l of ammonium thiocyanate (ATC, Sigma) in PBS was added for 15 min at RT. The chaotropic agent ATC dissociates antibody-antigen binding in a molarity-dependent manner and was used at 0.0625-4 M. Following washing 3 times with PBS, the secondary HRP- conjugated antibody (Sigma, USA) was added and OD readings performed as above.

Results and discussion. Titers of anti-hCG $\alpha\beta$, anti- hCG β , anti-hCG α , anti-hCG β CTP and anti-hCG β CF were determined in the sera of patients with ovarian cyst and clinically healthy volunteers (Fig. 1). For each protein the results were segregated into three groups: sera with normal (within the normal range), intermediate and high titres.

Sera of the majority of patients with ovarian cyst contained significantly higher levels of IgG antibodies binding to the tested antigens, compared to normal controls: natural IgG antibodies to hCG $\alpha\beta$ heterodimer were detected in 78% of cases (p,<0.0001, mean OD at 1:50 dilution – 0.34216 \pm 0.189899), to hCG β in 61% of cases (p=0.0001, mean OD at 1:50 dilution=0.429182 \pm 0.214614), to hCG α in 78% of cases (p<0.0001, mean OD at 1: 50 dilution=0.41725 \pm 0.200384), to hCG β CTP in 69% of cases (p<0.0001, mean OD at 1:50 dilution=0.5126 \pm 0.350849), to hCG β CF in 83% of cases (p<0.0001, OD at 1:50 dilution=0.391367 \pm 0.097786). Out of these, sera of 18 patients was binding to all tested antigens, sera of 4 patients to four, sera of 5 patients to three and one sera to two tested antigens. There was no serum which binds only one out of five tested antigens (Fig. 1).

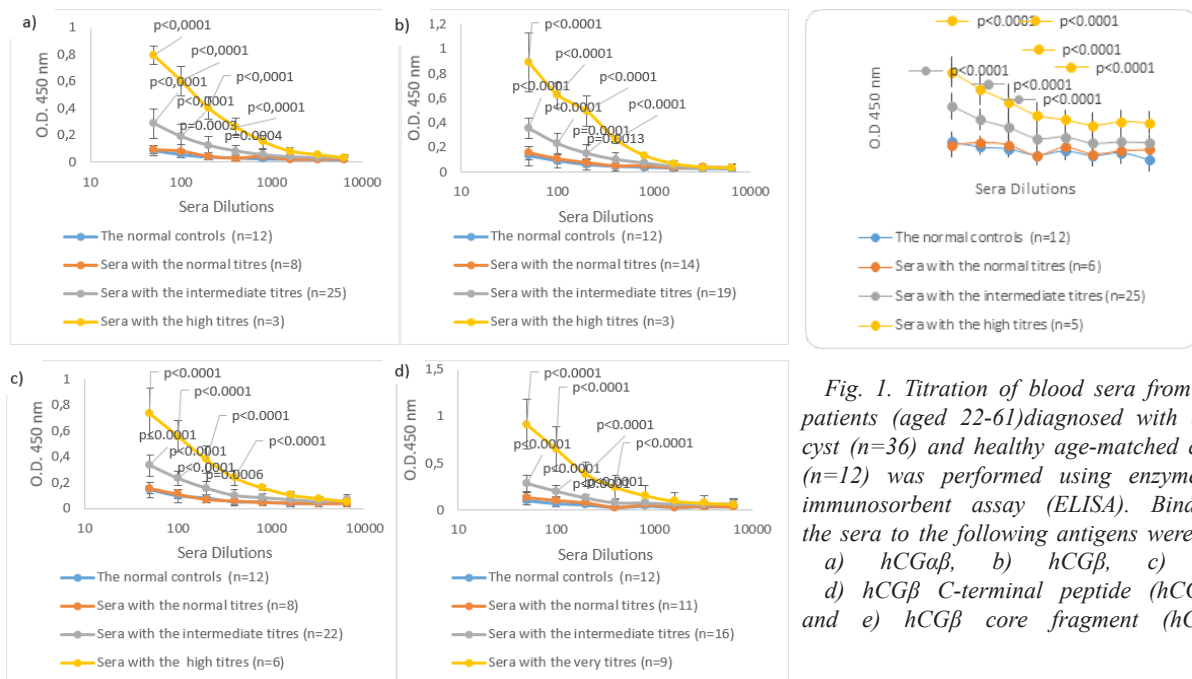


Fig. 1. Titration of blood sera from female patients (aged 22-61) diagnosed with ovarian cyst (n=36) and healthy age-matched controls (n=12) was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Binding of the sera to the following antigens were tested: a) hCG $\alpha\beta$, b) hCG β , c) hCG α , d) hCG β C-terminal peptide (hCG β CTP) and e) hCG β core fragment (hCG β CF)

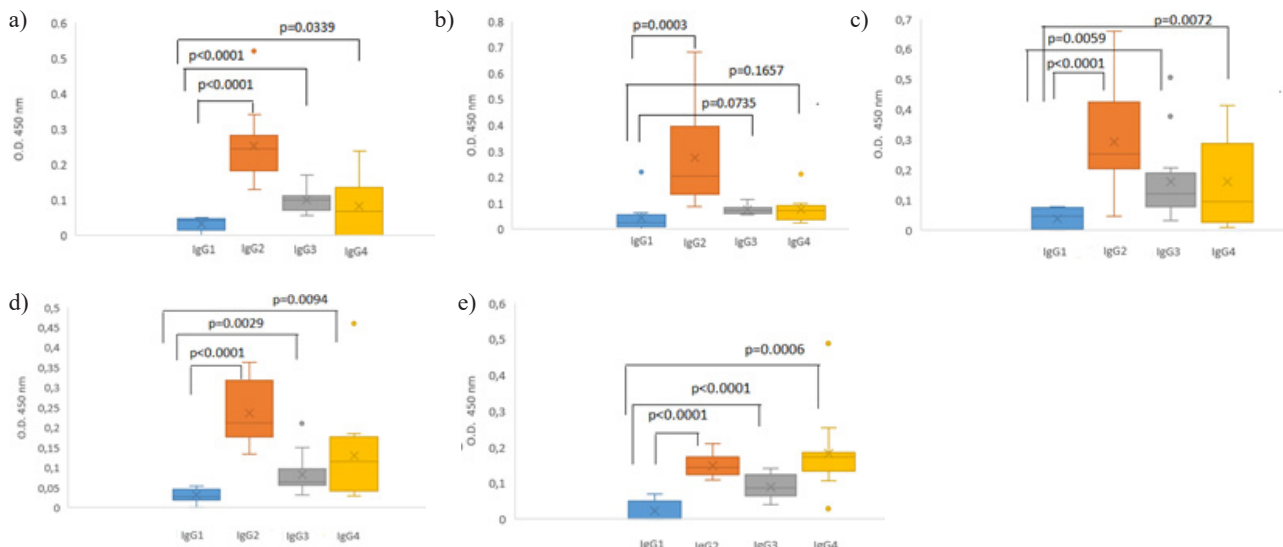


Fig. 2. Distribution of naturally-occurring IgG Isotypes to a) hCG $\alpha\beta$, b) hCG β , c) hCG α , d)hCG β CTP, e) hCG β CF in patients with ovarian cyst (n=12).The groups are shown using box-and-whisker diagrams wherethe middle line of the box represents the median or middle number. The x in the box represents the mean. The median divides the data set into a bottom half and a top half. The bottom line of the box represents the median of the bottom half or 1st quartile. The top line of the box represents the median of the top half or 3rd quartile. The whiskers extend from the ends of the box to the minimum value and maximum value

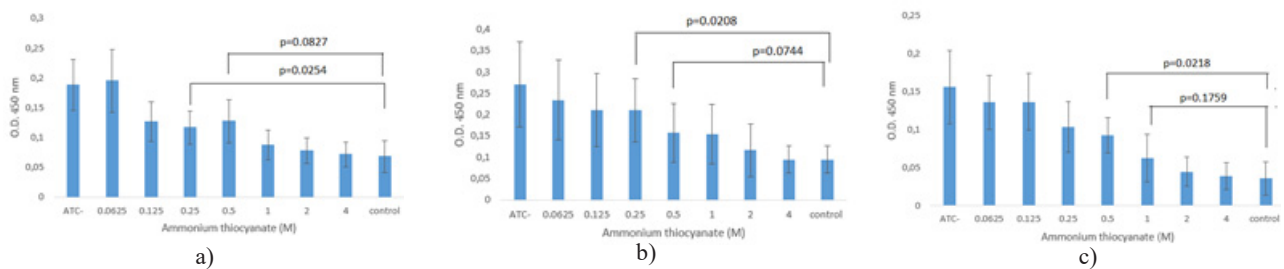


Fig. 3. The binding avidity of the sera from patients with the ovarian cyst (n=12) to a) hCG $\alpha\beta$, b) hCG β , c) hCG β CTP. The binding of an antibody and its corresponding antigen was disrupted by thiocyanate solution of different concentrations (from 0.0625M to 4M). The graphs show the mean absorbance and \pm SD indicated as bars through each data point

In order to assess the distribution of the detected naturally-occurring IgG isotypes, we have chosen 12 sera with respectively high levels of IgG autoantibodies to any of following antigens: hCG $\alpha\beta$, hCG β , hCG α , hCG β CTP and hCG β CF. The sera was then tested by ELISA as described above (Fig. 2).

According to our results there is the overwhelming prevalence of IgG2 subclass in the pool of autoantibodies to all tested antigens. The optical density (OD) of binding of serum IgG2 autoantibodies to hCG was 0.252888 ± 0.099656 , to hCG β 0.293045 ± 0.187829 , to hCG α 0.236625 ± 0.079578 , to hCG β CTP 0.314708 ± 0.154222 , to hCG β CF 0.152583 ± 0.032702 .

Low titres of autoantibodies of IgG3 isotype to hCG $\alpha\beta$ were detected in 7 out of 12 samples (OD= 0.1256 ± 0.0301 , $p < 0.0001$), to hCG β in 2 samples (OD= 0.11225 ± 0.00375 , $p = 0.1419$) to hCG β CTP in 7 samples (OD= 0.235429 ± 0.137386 , $p < 0.0001$), to hCG β CF in 4 samples (OD= 0.123125 ± 0.01291 , $p < 0.0001$). Anti- hCG α autoantibodies of IgG3 isotype were not detected. Additionally, low titres of autoantibodies of IgG4 isotype were found in some sera, especially those which bind to hCG β CF. No autoantibodies of IgG1 isotype to any of the tested hCG subunits were found in the sera of patients with ovarian cyst.

It is well known, that IgG2 is the second most abundant subclass of IgG, with an average concentration of 3.0 mg/

ml in adult serum and it is the predominant IgG subclass that binds to polysaccharide antigens [19,20]. Since hCG whole hormone and its subunits are glycoproteins, it is plausible that autoantibodies bind to sugar side chains. Both subunits of hCG are heavily glycosylated: hCG α contains two N-glycosylation sites on Asn 52 and Asn 78, hCG β -contains two N-glycosylation sites (Asn 13 and 30) on its core region and four O-glycosylation sites on its carboxy-terminal peptide (hCG β CTP; Ser 121, 127, 132, and 138). Glycosylation of both subunits is important for the assembly, secretion, metabolic half-life and signal transduction. In normal pregnancy, hCG preparations primarily show mono- and biantennary N-linked oligosaccharides, and tri- and tetrasaccharide O-linked oligosaccharides. In contrast, choriocarcinoma-derived hCG preparations have larger, triantennary O-linked oligosaccharides [21].

The avidity of binding of sera to all tested antigens were determined using a chaotropic agent ammonium thiocyanate (ATC) in ELISA assays as described above. Our data demonstrated that the avidity of binding of naturally-occurring autoantibodies to hCG and its subunits in the sera of patients with the ovarian cyst is quite high. In order to inhibit the binding ability by 50% 0.5M and 1M concentrations of ATC were required (Fig. 3). It is interesting that the binding avidity of antibodies to hCG $\alpha\beta$, hCG β and hCG β CTP is pretty similar.

The fact that the autoantibodies we have detected in ovarian cyst patient bind with a high affinity to the native hCG and its subunits, may serve as a basis for an effective phagocytosis of the created complexes. Indeed, binding affinity is not merely a matter of theoretical interest, as affinity and avidity affect the properties of antibodies. A high-affinity antibody is superior to a low-affinity antibody in the immune elimination of an antigen [22].

In conclusion, we have detected the naturally-occurring autoantibodies to hCG and its subunits in the blood of the majority of patients with the ovarian cysts. The overwhelming majority of these autoantibodies belong to the IgG2 isotype thus indicating that they might be directed against carbohydrate antigens within highly glycosylated hCG. Further investigation of the protective role of anti-carbohydrate autoantibodies against ovarian cancer may lead to the development of novel tumour prevention, stratification and early detection strategies.

Acknowledgement: This study was supported by a research grant from the Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia -Grant ID: 218024; Project Title: "Assessment of natural anti-hCG antibodies in patients with gynaecological tumours"

REFERENCES

1. Sutton JB. Origin of Certain Cysts-Ovarian, Vaginal, Sacral, Lingual, and Tracheal. // *J Anat Physiol.* 1886; 20(3):432-55.
2. Jaroslava D. Cytology of Ovarian cysts. // *Cesk Patol.* 2019; 55(2):107-111.
3. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 142(2): 99–105.
4. Y. Chen, Y.-L. Ren, N. Li, X.-F. Yi, H.-Y. Wang Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 and their combination for endometrial cancer diagnosis: a meta-analysis// *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20 (10): 1974-1985;
5. Fishel SB, Edwards RG, Evans CJ. Human chorionic gonadotropin secreted by preimplantation embryos cultured in vitro. // *Science.* 1984;223:816-8.
6. Talwar GP, Gupta JC, Shankar NV. Immunological approaches against human chorionic gonadotropin for control of fertility and therapy of advanced-stage cancers expressing hCG/subunits. // *American Journal of Reproductive Immunology.* 2011;66:26-39.
7. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. // *Clinical biochemistry.* 2004;37:549-61.
8. Iles RK. Ectopic hCG beta expression by epithelial cancer: malignant behaviour, metastasis and inhibition of tumor cell apoptosis. // *Molecular and cellular endocrinology.* 2007;260-262:264-70.
9. Iles RK, Delves PJ, Butler SA. Does hCG or hCG beta play a role in cancer cell biology? // *Molecular and cellular endocrinology.* 2010;329:62-70.
10. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. // *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:102
11. Acevedo HF, Tong JY, Hartsock RJ. Human chorionic gonadotropin-beta subunit gene expression in cultured human fetal and cancer cells of different types and origins. // *Cancer.* 1995;76:1467-1475.
12. Sheaff MT, Martin JE, Badenoch DF, et al. beta hCG as a prognostic marker in adenocarcinoma of the prostate. // *J Clin Pathol.* 1996;49:329-332.
13. Acevedo HF, Krichevsky A, Campbell-Acevedo EA, et al. Expression of membrane-associated human chorionic gonadotropin, its subunits, and fragments by cultured human cancer cells. // *Cancer.* 1992;69:1829-42.
14. Geissler M, Wands G, Gesien A, et al. Genetic immunization with the free human chorionic gonadotropin beta subunit elicits cytotoxic T lymphocyte responses and protects against tumor formation in mice. // *Lab Invest.* 1997;76(6):859-871.
15. Triozzi PL, Gochnour D, Martin EW, et al. Clinical and immunological effects of a synthetic Beta-human chorionic-gonadotropin vaccine. // *Int J Oncol.* 1994;5:1447-53.
16. Yu N, Xu W, Jlang Z, et al. Inhibition of tumor growth in vitro and in vivo by a monoclonal antibody against human chorionic gonadotropin beta. // *Immunol Lett.* 2007;114:94-102.
17. Kvirkvelia, Nino, Chikadze, Nino, Makinde, Julia, McBride, Jeffrey D., Porakishvili, Nino, Hills, Frank, Martensen, Pia M., Justesen, Just, Delves, Peter J., Lund, Torben and Roitt, Ivan. Investigation of factors influencing the immunogenicity of hCG as a potential cancer vaccine. // *Clinical & Experimental Immunology.* 2018; 193 (1)73-83.
18. Chikadze N, Akhvlediani L, Gachechiladze N, Mitskevichi N, Delves P. J. Porakishvili N. Antibodies against hCG in patients with gynaecological tumours. Proc. 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) held jointly with the German Society of Obstetrics & Gynecology, November 4-7, 2010, 325-328.
19. Strohl, W. Strohl, W. R., and Strohl, L. M. Antibody structure-function relationships. // *Therapeutic Antibody Engineering.* Woodhead Publishing Series in Biomedicine. 2012; 3:37–595.
20. Gar Kay Hui, Antoni D. Gardener, Halima Begum, Jayesh Gor, and Stephen J. Perkins. The solution structure of the human IgG2 subclass is distinct from those for human IgG1 and IgG4 providing an explanation for their discrete functions. // *J. Biol. Chem.* 2019; jbc.RA118.007134.
21. Toll, Hansjörg et al. Glycosylation Patterns of Human Chorionic Gonadotropin Revealed by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry and Bioinformatics. // *Electrophoresis Bioinformatics.* 2006; 27(13) 2734–2746.
22. Dimitrov JD, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV. Important parameters for evaluation of antibody avidity by immunosorbent assay. // *Anal. Biochem.* 2011;418:149–151.

SUMMARY

NATURALLY-OCCURRING AUTOANTIBODIES TO HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN AND ITS SUBUNITS IN OVARIAN CYST PATIENTS

¹Chikadze N., ²Tevzadze M., ³Janelidze M., ^{1,3}Porakishvili N.

¹Javakhishvili Tbilisi State University, Division of Immunology and Microbiology; ²Tbilisi Medical Academy; ³IQ Clinic, Georgia

Growing evidence supports the existence of immune-surveillance mechanisms in ovarian tumour patients, including autoantibodies to tumour associated and tumour specific antigens,

tumour growth factors. Glycoprotein hormone human chorionic gonadotropin (hCG) and its hormone-specific hCG β subunit have been associated with epithelial tumours such as bladder, lung, oral/facial, breast, cervical, ovarian, vaginal, prostate, renal and pancreatic carcinomas. It is believed that hCG plays a role of an autocrine growth factor for tumor cells. Here we have demonstrated that sera of patients with ovarian cyst contain naturally-occurring autoantibodies, predominantly of IgG2 isotype, that bind to hCG and its subunits with high affinity.

Titration of blood sera from 36 female patients, aged 22-61 after ethical permission and informed consent, diagnosed with ovarian cyst and healthy age-matched controls (n=12) was performed using a classical enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Binding of the sera to the following antigens was tested: hCG $\alpha\beta$, hCG β , hCG α , hCG β C-terminal peptide (hCG β CTP) and hCG β core fragment (hCG β CF). The same type of ELISA (with necessary modifications) was used for further investigation of subclass usage and assessment of binding affinity of the detected autoantibodies.

Our data indicates that the sera of the majority of patients with ovarian cyst contain significantly higher levels of the natural IgG antibodies binding to hCG $\alpha\beta$, hCG β , hCG α , hCG β CTP and hCG β CF, than those of the healthy controls. Natural IgG antibodies to hCG $\alpha\beta$ heterodimer were detected in 78% of cases, to hCG β in 61% of cases, to hCG α in 78% of cases, to hCG β CTP in 69% of cases, to hCG β CF in 83% of cases. These autoantibodies predominantly belonged to the IgG2 subclass and were characterized by the high binding affinity. It is plausible that they cross-bind to sugar side chains of hCG and its subunits.

Our data demonstrated that sera of patients with the ovarian cyst contains elevated levels of naturally-occurring IgG antibodies, which bind to hCG and/or its subunits. The overwhelming majority of these autoantibodies belong to the IgG2 isotype thus indicating that they might be directed against carbohydrate antigens within highly glycosylated hCG.

Keywords: sera, ovarian cyst, naturally-occurring autoantibodies, IgG2 isotype.

РЕЗЮМЕ

ПРИРОДНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА К ХОРИОНИЧЕСКОМУ ГОНАДОТРОПИНУ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО СУБЪЕДИНИЦАМ У ПАЦИЕНТОК С КИСТОЙ ЯИЧНИКОВ

¹Чикадзе Н.Р., ²Тевзадзе М.И., ³Джанелидзе М.А.,

^{1,3}Поракишвили Н.З.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; ²Тбилисская медицинская академия; ³Клиника IQ, Грузия

В последнее время возросло количество данных, подтверждающих существование определенных механизмов иммунологического надзора у пациенток с опухолями яичников, включая аутоантитела к опухоль-ассоциированным и к опухоль-специфическим антигенам, а также факторам роста опухоли. Гликопротеиновый хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и его гормон-специфическая субъединица - ХГЧ β , ассоциированы со всеми эпителиальными опухолями организма, такими как рак легких и молочной железы, полости рта/лица, поджелудочной железы, шейки матки, влагалища и яичников, почек и мочевого пузыря,

простаты. Считается, что ХГЧ выполняет роль аутокринного фактора роста опухолевых клеток.

Согласно нашим предыдущим данным, сыворотки пациенток с кистой яичников содержат высокоаффинные природные аутоантитела, преимущественно изотипа IgG2, которые реагируют с ХГЧ и его субъединицами. Было проведено титрование сывороток крови 36 пациенток (возраст от 22 до 61 лет), с диагнозом – киста яичников, а также здоровых добровольцев соответствующего возраста (n=12). После информированного согласия, методом классического иммуноферментного анализа (ИФА) осуществлен анализ связывания сывороток со следующими антигенами: ХГЧ $\alpha\beta$, ХГЧ β , ХГЧ α , ХГЧ β С-терминальный пептид (hCG β CTP) и центральный фрагмент ХГЧ β (ХГЧ β ЦФ). Для последующего анализа распределения обнаруженных IgG-аутоантител по подклассам, и для оценки их аффинитета, был использован ИФА того же типа с необходимыми модификациями.

Полученные данные показывают, что сыворотки большинства пациенток с кистой яичников содержат статистически достоверно высокие уровни естественных антител класса IgG, способных связываться с указанными антигенами. Природные IgG-аутоантитела к гетеродимеру ХГЧ $\alpha\beta$ обнаружены в 78% случаев, к ХГЧ β в 61%, к ХГЧ α в 78%, к ХГЧ β СТП в 69%, к ХГЧ β ЦФ в 83% случаев. Эти аутоантитела преимущественно принадлежат к подклассу IgG2 и характеризуются высоким аффинитетом связывания. По нашей гипотезе, они могут перекрестно связываться с боковыми углеводными цепями ХГЧ и его субъединицами и, таким образом – направлены против углеводных антигенов высоко гликозилированного ХГЧ.

რეზიუმე

აღამიანის ქორიონული გონადოტროპინის და მისი სუბერთეულების საწინააღმდეგო ბუნებრივი ანტისხეულები საკვერცხის კისტის მქონე პაციენტებში

¹ნ.ჭიკაძე, ²მ.თევზაძე, ³მ.ჯანელიძე, ^{1,3}ნ.ფორაქიშვილი

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სამედიცინო აკადემია; ³IQ კლინიკა, თბილისი, საქართველო

სულ უფრო და უფრო იზრდება იმ მონაცემების რაოდენობა, რომლებიც სიმსივნეების მქონე პაციენტებში იმუნური გადარჩენის მექანიზმების არსებობას ადასტურებენ. მათ შორის განიხილება სიმსივნის ზრდის ფაქტორების, სიმსივნე-ასოცირებული და სიმსივნე-სპეციფიური ანტიგენების საწინააღმდეგო აუტონანტისხეულების არსებობა. გლიკოპროტეინული ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი (აქგ) და მისი ჰორმონ-სპეციფიური აქგ სუბერთეული, ასოცირებულიან არიან ისეთ ეპითელურ სიმსივნეებთან, როგორებიცაა ფილტვის, მკერდის, პირის ღრუს/სახის, საშვილოსნოს ყელის, საშოს, საკვერცხის, პროსტატის, თირკმლის, შარდის ბუშტის და პანკრეასის კარცინომები. ითვლება, რომ სიმსივნეებისთვის აქგ-ს აუტოკრინული ზრდის ფაქტორის როლი აქვს. ჩვენი კვლევის მიზანი იყო აქგ-სა და მისი სუბერთეულების სპეციფიურობის ბუნებრივი აუტონანტისხეულების აღმოჩენა საკვერცხის კისტის მქონე პაციენტებში. მიღებული შედეგები გამოხატავს, რომ საკვერცხის კისტის

მქონე პაციენტების უმრავლესობის სისხლის შრატში არის ბუნებრივი IgG ისეთი აუტონტისხეულების მაღალი დონე, რომლებიც უკავშირდებიან აქტაზ-ს, აქტა-ს, აქტა-ს, აქტა-ს და აქტა-ს, განსხვავებით წანმრთელი კონტროლებისაგან.

ამ აუტონტისხეულების დიდი უმრავლესობა IgG2 იზოტიპისაა, რაც იმის მანიშნებელია, რომ შესაძლოა ისინი მიმართული არიან მაღალი გლიკოზილირების მქონე აქტ-ს ნახშირწყლოვანი ანტიგენებისაკენ.

INFLUENCE OF AGE-RELATED ANDROGEN DEFICIENCY ON THE RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN MEN WITH HYPOTHYROIDISM

Krytskyy T., Pasyechko N., Yarema N., Naumova L., Mazur L.

I. HorbachevskyTernopil National Medical University, Ukraine

Despite the high prevalence, the age-related androgen deficiency (AD) is insufficiently studied. The significance of the problem is connected with the fact that the AD is manifested not only by the violation of sexual function, but also associated with many age-related diseases (ischemic heart disease, obesity, diabetes mellitus, hypothyroidism, osteoporosis, etc.), making their course and prognosis more complicated [1,2].

Literature data and clinical practice indicate that the problem of AD in hypothyroidism is very important considering the concomitant cardiac pathology, which remains the main cause of mortality in the world [3].

The presence of different points of view on the problem of age-related decrease of testosterone and its effect on the risk factors for cardiovascular disease in patients with hypothyroidism attracts attention. In some studies, there is no association between the investigated parameters, in others – there is a negative effect of decreased levels of androgens on some risk factors for coronary heart disease (CHD) [4,5].

The aim of the study is to assess the clinical signs of age-related androgen deficiency and their association with cardiovascular risk factors in men with hypothyroidism.

Material and methods. 104 men aged 42-60 were examined, the average age was 54 (51; 59) years. The examined patients were divided into three groups: the first – with the presence of hypothyroidism and AD (38 patients), the second – with hypothyroidism without AD (46 patients), the third – without hypothyroidism and without AD (control group, 20 patients). All groups of patients were comparable for age. The diagnosis of hypothyroidism was established on the basis of a set of standardized criteria for diagnosis of this disease in the presence of typical clinical symptoms, anamnestic indications for use the substitution therapy of levothyroxine, and the results of thyroid stimulating hormone (TSH) levels. Patients in the first and second groups were comparable in terms of compensation and duration of hypothyroidism.

AD was verified by decrease the total testosterone concentration in serum (<12 nmol/L) [6]. The level of total testosterone and sex hormone binding globulin in serum were determined by radioimmunoassay analysis. Patients were evaluated by anthropometric indices, lipid and carbohydrate metabolism status, level of depression by Beck scale, and a 24-hambulatory blood pressure monitoring.

Informed consent was provided and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical processing of the study results was conducted using the software package Statistica 6.0 (Statsoft, USA). Quantitative data are presented as Me (25; 75%), where Me – median, 25; 75% – interquartile scale in the form of 25% and 75% percentiles.

The comparison of quantitative indicators was performed using the Wilcoxon signed-rank test (for dependent variables) and Mann-Whitney U Test (for independent groups). To analyze the relationships between the studied attributes (correlations), the non-parametric Spearman method (R) was used.

Results and discussion. The clinical evaluation of patients by scale of Beck allowed to establish that in the group of men with hypothyroidism and age-related AD, the level of depression was significantly higher than in patients of the second and control groups – 10.6 (7; 14) vs 6.7 (4; 10) and 5.1 (4,3; 6,7) points accordingly, $p < 0.01$.

There are some data in the literature, indicating that testosterone has a pronounced psychotropic effect, and age-related decrease of androgens is often accompanied by depressive disorders [7].

Anthropometric measurements show that a significant proportion of patients with hypothyroidism and AD had abdominal obesity (Table 1), which is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases.

Table 1. Anthropometric indexes of the study population, $M \pm SD$, Me (25; 75%)

Indexes	Control group	Group 1	Group 2
n	20	38	46
BMI, kg/m ²	28.2±3.4	32.3±3.1*	29.4±3.6
Waist circumference, cm	99.5±9.3	109.7±9.8*	102.8±9.4
Hip circumference, cm	97.4±3.7	99.8±4.2	98.9±3.9
Waist-to-hip ratio	1.02 (1.0;1.07)	1.09 (1.02;1.16)*	1.03 (1.01;1.08)

* statistically different vs control ($p < 0.05$)

Table 2. Correlation (R) between the indexes of hormonal status in patients with hypothyroidism and age-dependent, anthropometric data

Indexes	Total testosterone, nmol/L	Free testosterone, pmol/L	Sex hormone binding globulin, nmol/L
Age, years	-0.23*	-0.28*	+0.16
BMI, kg/m ²	-0.45*	-0.18	-0.34*
Waist circumference, cm	-0.48*	-0.14	-0.42*
Hip circumference, cm	-0.32*	-0.08	-0.44*
Waist-to-hipratio	-0.38*	-0.18	-0.27*

*- statistically significant correlation ($p < 0.05$)

*

Table 3. Some indexes of lipid and carbohydrate exchanges of the study population, Me (25; 75%)

Indexes	Control group	Group 1	Group 2
n	20	38	46
Total cholesterol, mmol/L	5.8 (5.1;6.3)	6.1 (5.2;6.8)	5.9 (4.9;6.7)
Triglycerides, mmol/l	1.03 (0.8;1.2)	1.52 (1.1;1.9)*	1.24 (0.9;1.6)
Glycaemia, mmol/L	5.0 (4.4;5.8)	5.7 (5.3;7.1)*	5.3 (4.8;5.7)

*- statistically different vs control ($p < 0.05$)

The results of studying the correlation between the indexes of androgen status, age, and anthropometric data in the examined men with hypothyroidism, are presented in the Table 2.

Correlation was established as weak (0.1-0.29), moderate (0.2-0.49) or strong (0.5-1.0) and positive or negative. When evaluating the correlation relations of androgen status in the examined men, a significant negative correlation between the age of patients and the levels of total and free testosterone was established. The obtained results correspond to the literature data that men after 30-40 years of age have decreased level of androgens [2,4,8].

The level of sex hormone-binding globulin (SHBG) was not associated with age, which, most likely, is a result of a narrow age range of surveyed persons. In the study of anthropometric data a negative correlation between total testosterone and body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, and waist-to-hip ratio was revealed.

Similar results were obtained in a comparative analysis of patients with hypothyroidism with and without AD. The obtained data indicate that hypotestosteronemia promotes an increase the body weight of patients and the development of abdominal type of obesity.

Also, a moderate negative correlation was detected between the serum SHBG and BMI, waist circumference, hip circumference and waist-to-hip ratio.

It is believed that hyperinsulinemia in obesity contributes to the decrease of SHBG synthesis in the liver [9]. Thus, when evaluating age and anthropometric data, it was found that decreased levels of androgens are associated with an increase in age of patients and abdominal obesity, and the increase of the body weight is interrelated with the decrease of SHBG. The results of the study of lipid and carbohydrate metabolism in the examined patients are presented in the Table 3.

In the study of lipid metabolism in the first group, compared with the second, statistically significant increase of triglycerides level was found. It is expected that hypotestosteronemia decrease lipoprotein lipase activity, which carries out the hydrolysis of triglycerides, as a result of which their blood levels may increase [10]. In relation to total cholesterol, no statistically significant difference was detected in all three groups. When evaluating carbohydrate metabolism, the level of glucose of blood in the group

with hypothyroidism and AD were significantly higher than in groups with hypothyroidism and with normal levels of testosterone and control.

Probably, the age-related decrease of androgens is an independent factor for the risk of developing hyperglycemia, because the testosterone deficiency may lead to obesity and insulin resistance [11]. In the analysis of indicators characterizing lipid and carbohydrate metabolism in the examined patients, significant middle-level negative bands were found only between total testosterone and serum glucose and triglyceride levels, which corresponds to the results of comparative analysis of patients with hypothyroidism with and without AD. The level of SHBG was negatively related to glucose and triglycerides.

About hyperglycemia, an increase of insulin and insulin resistance is often observed, which may contribute to decrease in SHBG [12]. Probably, the decreased sensitivity in peripheral tissue to insulin contributes to decreased activity of lipoprotein lipase, which carries out the hydrolysis of triglycerides and thus contributes to their increase in blood [13].

Thus, hypotestosteronemia and decreased SHBG are associated with elevated levels of triglycerides and glycaemia. The frequency of arterial hypertension (AH) in patients of the first and second groups was comparable (65.8% and 63.0%, $p > 0.05$). The duration of AH in patients with hypothyroidism with androgen deficiency and without it was 11 (6; 19) years and 8 (2; 14) years in accordance ($p < 0.05$).

In the analysis of the daily index of systolic blood pressure in the first and second groups, an insufficient degree of nighttime decrease (DND) of the numbers of BP ("non-dipper") was found, in the control group DND was optimal ("dipper"), but statistically significant differences for this indicator between the groups were not found. At the same time, DND of diastolic BP in the first group was higher than in the second (12.6 ± 6.3 versus 8.1 ± 7.2 ; $p = 0.03$). The magnitude of the morning increase of systolic and diastolic BP in the first group was significantly lower than in the control group ($p < 0.05$), but the average values of this indicator in all groups were within the reference values. Thus, with daily monitoring of BP on the background of antihypertensive therapy, in the group with hypothyroidism and AD, a significant increase in the mean value of systolic and diastolic BP in the daytime was diagnosed.

Table 4. Correlation (R) between BP daily monitoring data, AD and hypothyroidism

Indexes	Androgen deficiency	Hypothyroidism
Mean value, systolic BP	-0.31*	+0.16
DND, systolic BP	+0.19	+0.15
Magnitude of the morning increase, systolic BP	-0.34*	-0.18
Mean value, diastolic BP	-0.38*	+0.24*
DND, diastolic BP	+0.32*	+0.20*
Magnitude of the morning increase, diastolic BP	-0.29*	-0.16

*- statistically significant correlation ($p < 0.05$)

Considering the adequate decrease of blood pressure at night, it can be assumed that the doses of antihypertensive drugs in both groups were sufficient, but in the group with AD, in the daytime, there was small resistance to the antihypertensive therapy (Table 4).

Correlation was established as weak (0.1-0.29), moderate (0.2 – 0.49) or strong (0.5 – 1.0) and positive or negative. During conducting a correlation analysis between the indicators of hormonal status and the data of BP daily monitoring, it was established that the variability of systolic BP at night is positively associated with the levels of total and free testosterone, and the daily diastolic BP index is negatively related to the total testosterone and SHBG.

The received data complement the results of the comparative analysis, which established a significant increase of the average values of systolic and diastolic BP and diastolic BP in the daytime in men with hypothyroidism and AD. The results may be due to the autonomic imbalance and the effect of relative hyper-sympathicotonia on the vascular wall, early atherosclerosis of the vessels in subjects with hypotestosteronemia, and insufficient vasodilatory effects of androgens on the vascular tone [14].

Conclusions. Androgen deficiency in men with hypothyroidism is accompanied by an increase in the frequency of abdominal obesity, and more often, the detection of subclinical depression.

The presence of androgen deficiency in men with hypothyroidism promotes the development of hypertriglyceridemia and hyperglycemia.

According to the daily blood pressure monitoring in men with hypothyroidism and age-related androgen deficiency, the average values of blood pressure in daytime hours significantly exceed similar indicators in patients with saved secretion of testosterone.

REFERENCES

- Ruige JB, Mahmoud AM, de Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. // Heart.2011;7:870–5. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.210757>
- Carson C., Rosano G. Exogenous testosterone, cardiovascular events, and cardiovascular risk factors in elderly men: a review of trial data. // J Sex Med.2012;9:54–67. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02337.x>
- FinkleWD, GreenlandS, RidgewayGK, AdamsJL, FrascoMA, CookMB, FraumeniJF, HooverRN. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. // PLoS One. 2014;9:e85805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805>
- GianattiEJ, Dupuis P, Hoermann R, Strauss BJ, Wentworth JM, Zajac JD, Grossmann M. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized-

controlled trial. // Diabetes Care.2014;37:2098–2107. <https://doi.org/10.2337/dc13-2845>

5. Goodman N, Guay A, Dandona P, Dhindsa S, Faiman C, Cunningham GR. for the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee (2015) American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Testosterone and Cardiovascular Risk. // Endocr Pract.2015;21:1066–1073. doi:10.4158/EP14434.PS

6. McGill J, Shoskes D, Sabanegh E. Androgen deficiency in older men: indications, advantages, and pitfalls of testosterone replacement therapy. // Cleve Clin J Med.2012;79:797–806. doi:10.3949/ccjm.79a.12010

7. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. // J Sex Med. 2014;11:840–856. doi:10.1111/jsm.12404

8. LuchytskyyYeV, LuchytskyyVYe, Tronko MD. Male hypogonadism. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.2017;13(4):81–89. Doi: 10.22141/2224-0721.13.4.2017.106658 (in Ukrainian)

9. Yang Q, Wu K, Zhuang Y, Wu H, Lu L, Li W, Li Z, Sui X. Association of total testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone and sex hormone-binding globulin with hepatic steatosis and the ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase. // Endocrine Journal. 2018;65(9):915–921. Doi:10.1507/endocrj.EJ18-0095

10. Smith G, Reeds DN, Okunade A, Patterson BW. Systemic Delivery of Estradiol, but not Testosterone or Progesterone, Alters Very Low Density Lipoprotein-Triglyceride Kinetics in Postmenopausal Women. // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(7). DOI:10.1210/jc.2013-4470

11. Yu I-C, Lin H-Y, Sparks JD, Yeh S, Chang C. Androgen Receptor Roles in Insulin Resistance and Obesity in Males: The Linkage of Androgen-Deprivation Therapy to Metabolic Syndrome. // Diabetes.2014;63(10):3180–3188. <https://doi.org/10.2337/db13-1505>

12. Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin With Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Men. // Diabetes Care. 2010;33(7):1618–1624. <https://doi.org/10.2337/dc09-1788>

13. Ogbera OA, Sonny C, Olufemi F, Wale A. Hypogonadism and subnormal total testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus. // J Coll Physicians Surg Pak. 2011;21(9):517–21. <http://dx.doi.org/09.2011/JCPS.517521>

14. Mangolim AS, Brito LAR, Nunes-Nogueira VS. Effectiveness of testosterone therapy in obese men with low testosterone levels, for losing weight, controlling obesity complications, and preventing cardiovascular events: Protocol of a systematic review of randomized controlled trials. // Medicine (Baltimore).2018;97(17):e0482. doi:10.1097/MD.00000000000010482

SUMMARY

INFLUENCE OF AGE-RELATED ANDROGEN DEFICIENCY ON THE RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN MEN WITH HYPOTHYROIDISM

Krytskiy T., Pasyechko N., Yarema N., Naumova L., Mazur L.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The long-term androgen deficiency (AD) in men with hypothyroidism is an important problem due to the fact that it leads to concomitant cardiac pathology, which remains the leading cause of mortality in the world. The presence of different points of view on the problem of AD and its effect on the risk factors for cardiovascular disease in patients with hypothyroidism attracts attention.

The aim of the study is to assess the clinical signs of age-related androgen deficiency and their association with cardiovascular risk factors in men with hypothyroidism.

84 patients were examined, 38 of them - with hypothyroidism and age-related androgen deficiency, 46 patients with hypothyroidism and normal testosterone levels. The control group was formed of 20 men without hypothyroidism. The lipid and carbohydrate metabolism status, the presence and type of obesity, the level of depression, daily blood pressure monitoring were determined. AD was verified by decrease the total testosterone concentration in serum (<12 nmol/L). The level of total testosterone and sex hormone binding globulin in serum were determined by radioimmunoassay analysis.

The decrease of testosterone level in men with hypothyroidism is accompanied by an increase in the frequency of abdominal obesity, triglycerides and glucose escape, and is associated with subclinical depression. In men with hypothyroidism and AD, the average blood pressure in the daytime significantly exceeds the similar rates in patients with hypothyroidism and normal levels of testosterone.

The presence of androgen deficiency negatively affects the risk factors of cardiovascular disease in men with hypothyroidism.

Keywords: androgen deficiency, hypothyroidism, risk factors, cardiovascular diseases, obesity.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА НА ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МУЖЧИН С ГИПОТИРЕОЗОМ

Крицкий Т.И., Пасечко Н.В., Ярема Н.И., Наумова Л.В., Мазур Л.П.

ГВУЗ "Тернопольский национальный медицинский университет им.И.Я. Горбачевского МОЗ Украины"

Возрастной андрогенный дефицит у мужчин с гипотиреозом является значимой проблемой в связи с тем, что приводит к сопутствующей кардиальной патологии и по сей день является основной причиной летальности. Обращает на себя внимание наличие различных аспектов проблемы андрогенного дефицита и его влияния на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных гипотиреозом.

Цель исследования - оценка клинических признаков возрастного андрогенного дефицита и их связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с гипотиреозом.

Обследованы 84 пациента, из них 38 мужчин с наличием гипотиреоза и возрастного андрогенного дефицита, 46 больных гипотиреозом и с нормальным уровнем тестостерона. Контрольную группу составили 20 мужчин без гипотиреоза. Определяли состояние липидного и углеводного обмена, оценивали наличие и тип ожирения, уровень депрессии, проводили суточный мониторинг артериального давления. Андрогенный дефицит подтверждался снижением общей концентрации тестостерона в сыворотке крови (<12 нмоль/л). Уровень общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммунологического анализа.

Снижение уровня тестостерона у мужчин с гипотиреозом сопровождается увеличением частоты абдоминального ожирения, повышенным уровнем триглицеридов и глюкозы, ассоциируется с субклинически выраженной депрессией. У мужчин с гипотиреозом и андрогенным дефицитом средние величины артериального давления в дневные часы значительно превышают аналогичные показатели у больных гипотиреозом и с нормальным уровнем тестостерона.

Результаты проведенного исследования выявили, что наличие возрастного андрогенного дефицита негативно влияет на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с гипотиреозом.

რეზიუმე

ასაკობრივი ანდროგენული დეფიციტის გავლენა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკის ფაქტორებზე მამაკაცებში ჰიპოთირეოზით

ტ.კრიციკი, ნ.პასეჩკო, ნ.იარემა, ლ.ნაუმოვა, ლ.მ.მ.ზურ

ტერნოპილის ი. გორბაჩევსკის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ასაკობრივი ანდროგენული დეფიციტის კლინიკური ნიშნების და მათი კავშირის შეფასება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკის ფაქტორებთან მამაკაცებში ჰიპოთირეოზით.

გამოკვლეულია 84 პაციენტი, მათგან 38 მამაკაცი ჰიპოთირეოზის და ასაკობრივი ანდროგენული დეფიციტის ნიშნებით, 46 - ჰიპოთირეოზით და ტესტოსტერონის ნორმალური დონით. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 20 მამაკაცი ჰიპოთირეოზის გარეშე. განისაზღვრა ლიპიდური და ნახშირწყლოვანი ცვლის თავისებურებები, სიმსუქნის არსებობა, დეპრესიის დონე, ტარდებოდა არტერიული წნევის დღე-ღამური მონიტორინგი. ანდროგენული დეფიციტი დასტურდებოდა ტესტოსტერონის საერთო კონცენტრაციის შემცირებით სისხლის შრატში (<12 ნმოლ/ლ). საერთო ტესტოსტერონის და სასქესო ჰორმონების დამაკავშირებელი ცილების დონე სისხლის შრატში განისაზღვრებოდა რადიოიმუნოლოგიური ანალიზის მეთოდით.

ჰიპოთირეოზის მქონე მამაკაცებში ტესტოსტერონის დონის შემცირებას თან ახლავს აბდომინური სიმსუქნის სისხრის ზრდა, ტრიგლიცერიდების და გლუკოზის დონის მატება და ასოცირდება სუბკლინი-

კურად გამოხატულ დეპრესიასთან. მამაკაცებში პიპოთეირუზით და ანდროგენული დეფიციტით არტერიული წნევის საშუალო მაჩვენებლები დღის საათებში მნიშვნელოვნად მეტია, ვიდრე პაციენტებში პიპოთეირუზით და ტესტოსტერონის ნორმალური დონით.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ასაკობრივი ანდროგენული დეფიციტის არსებობა ნეგატიურად მოქმედებს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკის ფაქტორებზე მამაკაცებში პიპოთეირუზით.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ HELICOBACTER PYLORI ПРИ РОЗАЦЕА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

¹Беридзе Л.Р., ²Эбаноидзе Т.С., ³Кацитадзе Т.Г., ⁴Корсантия Н.Б., ⁵Зосидзе Н.Р., ⁶Грдзелидзе Н.Т.

¹Республиканская клиническая больница, Батуми; ²Национальный центр кожных и венерических болезней;

³Клиника «Гидмед плюс», Тбилиси; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии; ⁵Батумский государственный Университет им. Ш.Руставели;

⁶Национальный центр контроля за заболеваниями и общественным здоровьем, Тбилиси, Грузия

Одной из актуальных проблем современной дерматологии является Розацеа – мультифакторное заболевание, которое преимущественно локализуется на коже лица [2]. В настоящее время это заболевание приобрело большое социально-медицинское значение, поскольку наблюдается заметное повышение распространенности заболевания во всем мире и отмечаются выраженные психо-эмоциональные расстройства и резкое снижение качества жизни пациентов [18]. Распространенность дерматоза во-многом связана с фототипом кожи и зависит от общей солнечной активности региона проживания [15]. Розацеа характеризуется появлением преходящей и/или стойкой эритемы, телеангиоэктазий, папулезных и пустулезных элементов, либо фиматозных изменений, а также рецидивирующим течением [17]. Заболеванию подвержены лица обоих полов. По некоторым данным, тяжелые формы встречаются в подавляющем большинстве случаев у мужского населения. Данные по изучению частоты встречаемости розацеа у близких родственников показали, что около 50% случаев заболевания связаны с генетической предрасположенностью [1].

Известно достаточное количество различных факторов, повышающих риск развития розацеа: аномальная сосудистая реактивность, восприимчивость чувствительных нервов к изменениям температуры или к другим триггерным факторам, нарушение регуляции иммунного гомеостаза организма, частые стрессовые состояния, воздействие различных косметических средств [14]. К риск-факторам можно отнести также нарушения нервной и эндокринной систем, сахарный диабет, метаболические расстройства, ревматоидный артрит, первичные патологические сосудистые реакции, участие компонентов калликреин-кининовой и свертывающей систем [3,4,9,11]. Интересно, что наряду с этими данными, рассматривается значение клещей *Demodex folliculorum* в патогенезе розацеа – не являясь этиологическим фактором, они могут существенно осложнять течение дерматоза [12]. Приводятся также результаты исследований, обсуждающих возможную взаимосвязь между патологией желудочно-кишечного тракта, конкретно индуцированной *H. pylori*, и развитием розацеа у пациентов [5].

Грамотрицательные бактерии *H. pylori* способны поражать такие органы-мишени, как желудок и двенадцатиперстная кишка; они обладают местными и системными

эффектами, вызывая соответствующие реакции со стороны других органов. Среди внежелудочных проявлений инфекции фиксируются сосудистые, аутоиммунные заболевания и, в том числе, кожные поражения. Длительное персистирование *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки создает условия для активного поступления в различные ткани организма токсических веществ. Некоторые из них могут вызывать вазодилатацию, приливы, активировать провоспалительные иммунные клетки, (которые способствуют хронизации процесса), поражающие не только эпителий и мезенхимальную ткань желудка, но возможно сходные по строению и функциям эпидермис и дерму. Эту взаимосвязь авторы предположительно объясняют опосредованным влиянием хронической хеликобактериальной инфекции на чувствительность кожи к сосудорасширяющим агентам, за счет увеличения секреции различных медиаторов воспаления из слизистой желудка в системный кровоток [7,13]. Аналогично, отмечена связь *H. pylori* с идиопатической хронической крапивницей [10]), синдромом Шегрена и пурпуры Геноха-Шонлейна и гнездной алопецией [6]. Кроме того, имеются экспериментальные и клинические работы, указывающие на непосредственное участие *H. pylori* в патогенезе ишемической болезни сердца, тромбоцитопенической пурпуры, железодефицитной анемии, печеночной энцефалопатии, в связи с чем серьезно рассматривается вопрос о необходимости активной эрадикации *H. pylori* при этих заболеваниях [8,16].

Целью настоящего исследования явилось определение причинно-следственной связи между бактериями *H. pylori* у пациентов с розацеа, а также оценка эффективности лечения больных по схемам сравнительной эрадикационной терапии (омепразол, кларитромицин, амоксициллин).

Материал и методы. Под наблюдением находились 63 пациента с розацеа, в возрасте от 21 до 57 лет, с давностью заболевания от 2 до 8 лет. Из них 24 (38,1%) мужчин и 39 (61,9%) женщин. У 16 (25,4%) пациентов установлена эритематозно-телеангиэктатическая форма дерматоза, при которой выявлена купероз-персистирующая эритема, а также телеангиэктазии различной интенсивности; у 28 (44,5%) пациентов отмечалась папуло-пустулезная форма, характеризующаяся большим количеством угреподобных папул на фоне стойкой эритемы, а у некоторых больных зафиксированы единичные пустулы; у 19 (30,1%) пациентов выявлена

Таблица 1. Результаты исследования на *H.pylori* у пациентов с Розацеа

Клиническая форма	Общее количество		<i>H.pylori</i> -позитивные		<i>H.pylori</i> -негативные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая – эритематозно-телеангиэктатическая	16	25,4	7	13,7	8	66,7
Средняя – папуло-пустулезная	28	44,5	20	39,3	3	25
Тяжелая – пустулезно-узловатая	19	30,1	24	47	1	8,3
ВСЕГО	63	100	51	100	12	100

пустулезно-узловатая форма заболевания, проявляющаяся инфильтрацией кожи, множественными пустулами и узловатыми элементами. Морфологические элементы - пустулы, папулы и телеангиэктазии, преимущественно на щеках, на лбу и на подбородке. Фимозная форма болезни было диагностирована у 2 пациентов (в возрасте 54 и 51 года), у которых в области носа отмечались гипертрофия сальных желез и набухание ткани с цианозно-розовым оттенком.

Диагноз устанавливался на основании клинической картины, с учетом основных и дополнительных диагностических критериев. Для определения степени тяжести учитывали клинические проявления – эритема, приливы, телеангиэктазии, папулы, пустулы (считали морфологические элементы на поверхности кожи). При папуло-пустулезной форме элементы не превышали 3-5 на 4 см², при пустулезно-узловатой форме – они превышали площадь 3-5 на 4 см². Оценивали субъективные проявления: все больные отмечали напряжение, жжение и зуд кожи лица разной интенсивности, в зависимости от клинической картины.

Раннее лечение по поводу розацеа получали 43 (68,25%) больных и количество рецидивов в течение года у большинства больных варьировало в пределах от 2 до 5 случаев. Оценивали проявления симптомов со стороны ЖКТ. Для подтверждения наличия *H.pylori* у пациентов проводился иммуноферментный анализ крови, определение IgG. В случаях отказа пациентами от сдачи крови на исследование, наличие бактерий определяли урезным дыхательным тестом (анализ выявляет продукты жизнедеятельности бактерии в воздухе, который выдыхает пациент).

При исследовании соблюдался ряд условий: прекращение приема антисекреторных препаратов минимум за 2 недели до проведения диагностического теста на наличие *H.pylori*; отсутствие приема антибиотиков по любому поводу в течение месяца перед проведением теста.

Осуществляли идентификацию клеща *Demodex folliculorum* с помощью микроскопирования соскоба кожи. Материал забирали на предметное стекло одновременно с разных участков лица (лоб, щеки и подбородок), наносили 1 мл щелочного раствора (КОН или NaOH) и фиксировали покровным стеклом. При микроскопии особое внимание уделяли количеству клещей в препарате.

Пациенты (n=51), у которых выявлен *H.pylori*, распределены на 2 группы: I группа – состояла из 24 больных, которые принимали Доксидиклин 100мг в день; Трихопол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 15 дней; наружно - крем розамета или разные антибактериальные средства по нашему усмотрению (традиционное лечение). Согласно протоколу эрадикационной терапии *H.pylori*, II группу составили 27 больных, принимающих следующие препараты: эзомепразол (20мг 2 раза в сутки) + кларитромицин (500мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), в течение 7-14 суток по необходимости.

Эффективность лечения оценивали при визуальном осмотре по динамике регресса морфологических элементов, по исчезновению субъективных ощущений спустя неделю после окончания терапии. Эффективность эрадикационной терапии также оценивали спустя 6-8 недель после окончания курса лечения, на основании отсутствия *H.pylori* в препаратах.

Результаты и их обсуждение. *Helicobacter pylori* является одной из самых распространенных инфекций человека, которая встречается почти у половины населения мира. Указанные бактерии были предметом многих исследований и доказана их причастность к развитию различных заболеваний, в том числе и кожных болезней. Желудочная инфекция *H.pylori* является одним из предполагаемых патогенных источников образования розацеа. Как показали результаты наших исследований (таблица 1), в обеих группах выявлено инфицирование бактериями *H.pylori* и почти всех из них беспокоили субъективные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде различных диспепсических явлений – тошнота, изжога, тяжесть и боли в желудке разной интенсивности. Выявлена корреляция между инфицированием *H.pylori* и тяжестью розацеа.

В большинстве случаев при иммуноферментном анализе крови на IgG, положительный результат на тест *H.pylori* выявился у пациентов с тяжелой формой заболевания (пустулезно-узловатая – 47%) и со средней тяжестью (папуло-пустулезная – 39,9%). При эритематозно-телеангиэктатической форме розацеа бактерия *H.pylori* выявлена у 7 пациентов (13,7%). Кроме того, в *H.pylori*-негативной группе число легких форм розацеа было статистически выше (66,9%), чем в *H.pylori*-позитивной группе, что указывает на тенденцию к прогрессированию розацеа среди *H.pylori*-позитивных пациентов. Следует отметить, что упоминаемые выше субъективные ощущения – чувство напряжения и жжения кожи, а также зуд кожи, оказались более выраженными в *H.pylori*-позитивной группе. При оценке папулезных и пустулезных элементов, больные отмечали также чувство боли в области высыпания.

Исследования показали, что средняя и тяжелая формы болезни отмечались в основном у женщин в возрасте от 48 до 57 лет. В возрасте от 21 до 36 лет также преобладали женщины, но с легким течением заболевания – т.е. с эритематозно-телеангиэктатической формой. В большом количестве случаев выявлено наличие клеща *Demodex folliculorum*, что учтено в процессе лечения. Следует отметить, что плотность клещей в препарате была выше при папуло-пустулезных и пустулезно-узловатых формах.

Результаты лечения, которые получены при сравнении обеих групп (таблица 2) показывают, что клиническое выздоровление в I группе (традиционная терапия) получено у 6 (25%) пациентов. Во II группе (адыювантная терапия), в которой проводилось эрадикационное лечение – клиниче-

Таблица 2. Результаты лечения больных розацеа в группах с традиционным и адьювантным лечением

Результаты лечения	I группа		II группа	
	Традиционное лечение		Адьювантное лечение	
	абс.	%	абс.	%
Клиническое выздоровление	6	25	9	33,3
Значительное улучшение	11	45,9	14	51,9
Улучшение	4	16,6	4	14,8
Без эффекта	3	12,5	0	0
ВСЕГО	24	100	27	100

ское выздоровление наступило в 33,3% случаев. Другими словами, улучшение или значительное улучшение в большинстве случаев было зафиксировано в группе адьювантной терапии. При значительном улучшении отмечалось рассасывание папул и уменьшение числа пустул, улучшение цвета эритемы – от багрового цвета до розового; дополнительно – улучшились и субъективные ощущения, такие как жжение и чувство зуда. Снизилась гиперчувствительность кожи на фоне улучшения самооощущения пациентов.

С целью контроля эффективности терапии при розацеа осуществлено наблюдение за больными на протяжении 1 года. Для поддержания длительной ремиссии было рекомендовано использование лечебной косметики, разработанной для розацеа. Дополнительно предлагалось применение солнцезащитных кремов для чувствительной кожи. Необходимо подчеркнуть, что в группе с адьювантной терапией ремиссия сохранялась более длительно.

По результатам проведенного исследования следует заключить, что розацеа часто сочетается с патологией желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с *H.pylori*, что следует учитывать при комплексной терапии дерматоза. Данные об отсутствии достаточного эффекта при традиционной терапии розацеа, и получение положительных клинических результатов при использовании эрадикационной терапии *H.pylori*, свидетельствуют о значимой роли указанных микроорганизмов в развитии и течении дерматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, Cooper KD, Mann M, Popkin DL. Genetic vs. environmental factors that correlate with rosacea: a cohort-based survey of twins. *JAMA Dermatology*. 2015; 151(11): 1213–1219.
2. Eckel R. Rosacea: the strawberry fields of dermatology. *Prime Journal* 2014; 4 (4): 60–62.
3. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74:667–672.
4. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Association of rosacea with risk for glioma in a Danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol*. 2016; 152:541–545.
5. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br J Dermatology*. 2017; 176(1): 100–106.
6. Elham Behrangi, Parvin Mansouri, Shahram Agah, Nasser Ebrahimi Daryani, Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Alopecia Areata: A Study in Iranian Population Middle East J Dig Dis. 2017 Apr; 9(2):107–110.

7. Gravina A, Federico A, Ruocco E, et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterology J*. 2015; 3(1): 17–24.

8. Helena Monzon, Montserrat Forne, Maria Esteve, Merce Rosinach, Carme Loras, Jorge C Espinos, Josep M Viver, Antonio Salas *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterology*. 2013 Jul 14; 19(26): 4166–4171.

9. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: a nation wide case-control study from Taiwan. *JAmAcadDermatol*. 2015; 73:249–254.

10. Majid Rostami Mogaddam, Abbas Yazdanbod, Nastaran Safavi Ardabili, Nasrollah Maleki, Sonia Isazadeh - Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication// *PosteryDermatolAlergol*. 2015 Feb; 32(1): 15–20.

11. RainerBM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, ChienAL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. *JAmAcadDermatol*. 2015; 73:604–608.

12. Ríos-Yuil J. M., Mercadillo-Perez P. Evaluation of *Demodex folliculorum* as a Risk Factor for the Diagnosis of Rosacea In Skin Biopsies. Mexico's General Hospital (1975-2010) *Indian J Dermatol* 2013; 58: 157

13. Saleh P, Naghavi-Behzad M, Herizchi H, Mokhtari F, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Piri R. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on rosacea: a single-arm clinical trial study. *J Dermatol*. 2017; Apr 28.

14. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol Elsevier* 2013; 69: 15–26.

15. TanJ, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, Wilhelm K, Marticou L, Baltas E, et al. An observational cross sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol* 2013; 169:555–562

16. Vishal Sharma and Amitesh Aggarwal // *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2015 Jan 26; 7(1): 19–25

17. Vemuri,R.C. Major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal // *Int. J.Med.Sci.*–2015.– Vol.12.–№5.–P.387–396

18. Потекаев Н.Н., Львов А.Н., Жукова О.В., Хлыстова Е.А., Кочегков М.А., Игошина А.В. Психосоматические расстройства и качество жизни при хронических дерматозах фациальной локализации и их динамика на фоне применения медицинского камуфляжа. *Клиническая дерматология и венерология* 2017; 5:58–71.

SUMMARY

THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORI IN ROSACEA AND PATHOGENETIC TREATMENT

¹Beridze L., ²Ebanoidze T., ³Katsitadze T., ⁴Korsantia N.,
⁵Zosidze N., ⁶Grzelidze N.

¹Batumi Republic Clinical Hospital; ²National Center of Dermatology and Venereology; ³GidMed plus, Tbilisi; ⁴Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, Georgia; ⁵Batumi Sh. Rustaveli State University; ⁶National center for Disease Control and Public Health

Rosacea is a chronic, recurrent skin disease. It may be aggravated by various factors. An increased incidence of rosacea has been reported in those who carry the stomach bacterium *Helicobacter pylori*. The purpose of this study was determination of the relationship of this infection with rosacea and to investigate effectiveness of eradication therapy of *H. pylori*. As our results showed, 80.9% of study patients were infected with *H. pylori*. There was correlation between infection rates and rosacea severity. In most cases the positive test results for *H. Pylori* was found in patients with moderate to severe form of disease. The results of the treatment of different forms of rosacea confirmed the effectiveness of the eradication therapy of *H. Pylori*, regarding as one of the pathogenic cause of rosacea and the way in the choice of treatment. More wide studies of pathophysiological aspects of causes of rosacea will be promising and help in treating rosacea. These data indicate the important role of *H. Pylori* in the development of rosacea and recommend taking into account in the therapy of this dermatosis.

Keywords: Rosacea, *Helicobacter pylori*, eradication therapy.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ HELICOBACTER PYLORI ПРИ РОЗАЦЕА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

¹Беридзе Л.Р., ²Эбанойдзе Т.С., ³Кацитадзе Т.Г.,
⁴Корсантия Н.Б., ⁵Зосидзе Н.Р., ⁶Грдзелидзе Н.Т.

¹Республиканская клиническая больница, Батуми; ²Национальный центр кожных и венерических болезней; ³Клиника «Гидмед плюс», Тбилиси; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии; ⁵Батумский государственный Университет им. Ш.Руставели; ⁶Национальный центр контроля за заболеваниями и общественным здоровьем, Тбилиси, Грузия

Розацеа - рецидивирующее заболевание, обострение которого вызывают различные факторы. Желудочная инфекция *H. pylori* является одним из предполагаемых патогенных источников развития розацеа.

Целью исследования явилось определение связи *H. pylori* с розацеа, изучение эффективности эрадикационной терапии.

Как показали результаты исследования, у 80,9% больных выявлены инфицирование *H. pylori*, корреляция между инфицированием и тяжестью патологического процесса. Положительный результат на тест *H. pylori* зафиксирован у пациентов с тяжелой и со средней тяжестью заболевания. Результаты лечения разных форм розацеа, подтвердили эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*, как патогенетического подхода при выборе лечения.

По результатам проведенного исследования следует заключить, что розацеа часто сочетается с патологией желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с *H. pylori*, что следует учитывать при комплексной терапии дерматоза. Данные об отсутствии достаточного эффекта при традиционной терапии розацеа, и получение положительных клинических результатов при использовании эрадикационной терапии *H. pylori*, свидетельствуют о значимой роли указанных микроорганизмов в развитии и течении дерматоза.

რეზიუმე

Helicobacter pylori-ის როლის განსაზღვრა როზაცეას დროს და პათოგენეზური მკურნალობა

¹ლ.ბერიძე, ²თ.ებანოიძე, ³თ.კაციტაძე, ⁴ნ.კორსანტია,
⁵ნ.ზოსიძე, ⁶ნ.გრძელიძე

¹ბათუმის რესპუბლიკური კლინიკური საავადმყოფო; ²კანისა და ვენ-სნეულებათა ეროვნული ცენტრი; ³გიდმედიპლუსი, თბილისი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ⁵ბათუმის შ. რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ⁶დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი

როზაცეა მორეციდივე დაავადებაა, რომელსაც ხშირად ამწვაებებს სხვადასხვა ფაქტორი. კუჭნაწლავის ტრაქტის ინფექცია - *H. Pylori* შეიძლება ჩაითვალოს როზაცეას გამწვაების ერთ-ერთ მიზეზად. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აღნიშნული ინფექციასა და როზაცეას შორის კავშირის გამოვლენა და მისი ერადიკაციული მკურნალობის ეფექტურობის დადგენა. როგორც შედეგებმა აჩვენა, როზაცეათი დაავადებულთა 80,9% - ში გამოვლინდა აღნიშნული ბაქტერია, ასევე გამოიხატა კორელაცია ინფექციის გამოვლენასა და დაავადების სიმძიმეს შორის. უმრავლეს შემთხვევაში *H. Pylori* აღმოჩენილი იქნა საშუალო და მძიმე ფორმების როზაცეას დროს. კვლევის შედეგებმა დაადასტურა ერადიკაციული მკურნალობის ეფექტურობა, როგორც პათოგენეზური მიდგომა მკურნალობის არჩევისადმი. დაავადების მკურნალობის სირთულიდან გამომდინარე პერსპექტიულია უფრო დრმა კვლევების წარმოება დერმატოზის პათო-ფიზიოლოგიური მექანიზმების შესწავლისათვის. მოყვანილი შედეგები საშუალებას იძლევა რეკომენდაცია გაეწიოს *H. Pylori*-ის განსაზღვრის აუცილებლობას როზაცეას შემთხვევაში, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს მკურნალობის პროცესში.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ, И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Учеными по сей день ведутся дискуссии вокруг точного и исчерпывающего определения интеллекта. Термин интеллект происходит от латинского слова *Intellectus* и означает «восприятие», «разумение», «понимание», «появление», «рассудок» или ум. Единое мнение специалистов таково: «интеллект это качество психики, состоящее из способности к обучению и запоминанию на основе опыта, понимания и применения абстрактных концепций, использования своих знаний для управления окружающей человека средой. Общая способность к познанию и решению проблем, которая объединяет все познавательные способности: ощущение, восприятие, память, представление, мышление, воображение, а также способности концентрации внимания, управления волей и рефлексии» [3]. Интеллект - это возможность выражать явления окружающего мира на человеческом языке, познавать и решать жизненные и логические, в том числе абстрактные проблемы, возможность приобретать и передавать знания и практические навыки, способность оперировать воображаемыми объектами. Первоначально термин «интеллект» относился исключительно к рациональным мыслительным функциям человеческой психики; сегодня это родовый термин, охватывающий познавательные процессы в целом [4].

Известно, что коэффициент интеллекта (IQ) разработан таким образом, что описывается нормальным распределением со средним значением IQ, равным 100 и определяется с помощью специальных тестов. Известно также, что стандартное отклонение равно 15 единицам. Причем подсчет коэффициента IQ проводится с учетом возраста участников, что позволяет выявлять объективный уровень интеллекта независимо от возраста. С целью приведения медианного значения к 100 единицам, тесты периодически калибруются и пересматриваются. Отклонение от указанных параметров при использовании тестов соответствующих времени их проведения должно навести на мысль, что выборка была произведена в специфических условиях или объекты исследования имеют отличающиеся от среднестатистических данных особенности.

Согласно общему мнению научного сообщества, развитие отдельных качеств интеллекта определяется как генотипом данного индивида, так и приобретенным жизненным опытом. С целью компенсации этого эффекта при измерениях коэффициента IQ для малолетних детей тесты составлены таким образом, чтобы исключить учет жизненного опыта, который у них отсутствует. В этом случае фактически измеряют IQ генотипа малолетнего ребенка. При измерениях IQ взрослых на результат влияет возраст испытуемого. Мы говорим: возраст, но фактически это не просто количество лет, а огромное количество факторов и событий, которые за это время произошли с человеком и повлияли на него.

Исходя из вышеизложенного, тесты, используемые для определения коэффициента интеллекта составляются с учетом возраста испытуемых, культуры отдельных стран, уровня образования их граждан и их социально-экономического уровня. [1].

С позиции методологического натурализма, [5] ничего сверхъестественного в различии коэффициента IQ у разных людей, также как и его изменении под влиянием опре-

деленных обстоятельств, не существует. Коэффициент IQ обусловлен сотнями миллиардов связей между десятками миллиардов нейронов в головном мозгу живого существа и эффективностью формирования электрических импульсов. Генетически обусловленное строение и функционирование, а также любые воздействия на этот механизм отражаются на различных функциях всего организма в целом – как моторных, так и психических, в том числе интеллектуальных.

Множество внешних факторов воздействия и приобретенный жизненный опыт значимы для развития и поддержания интеллекта. Согласно био-психо-социальному подходу одним из психологических факторов персональных предиспозиционных проблем и защитных факторов рассматривается соответственно низкий и высокий уровень интеллекта. Психологическими факторами считаются также механизм адаптации, самооценка, защитные механизмы, стратегии преодоления проблем [1].

Если некоторые негативные воздействия окружающей среды и объективное состояние (болезнь, неумеренное потребление алкоголя, заболевание туберкулезом) [6,7] конкретного человека могут отрицательно повлиять на его интеллектуальные возможности, то логично предположить, что взаимодействие с окружающей средой, создающей положительный фон, способствует улучшению когнитивных способностей, что подтверждено множеством примеров.

Lean, R.E., Paul et al. [8], считают, что когнитивные возможности связаны с некоторыми социо-демографическими факторами (возраст, язык, образование, доход). Вовлечённость родителей в мероприятия, которые помогают детям овладеть новыми навыками, может способствовать когнитивному развитию детей, родившихся у матерей с пониженными интеллектуальными способностями.

Широко распространенное мнение о том, что уровень интеллекта в значительной степени обусловлен не только генетическим, но, в некоторой степени, и расовым фактором [9] в новейших работах не находит подтверждения [10]. Исследователями делается вывод о том, что генетический фактор может являться только предпосылкой для манифестации заложенной в него программы уровня IQ в каждом индивиде, а пусковым механизмом является окружающая среда. Исследователями [11] обнаружены гены, которые ответственны за уровень интеллектуальных способностей. Однако, при наличии полного набора генов, обеспечивающих высокий IQ, но отсутствии необходимого количества йода или цинка, IQ будет ниже потенциального. Потребление витамина D повышает когнитивные способности, в том числе пациентов с болезнью Альцгеймера [12].

Широко известный и обсуждаемый эффект Флинна [13] описывает наблюдавшееся улучшение когнитивных функций в период с 30-х по 90-ые годы XX века. Однако, начиная с 90 годов прошлого столетия отмечается процесс ухудшения показателей IQ, что Джеймс Флинн объясняет изменениями окружающей среды [14], утверждая, что IQ даже не статистически, а на уровне отдельного индивидуума зависит и меняется от его образа жизни (занятие спортом, тип работы, интеллектуальные занятия в престарелом возрасте). Существует мнение, что использование иероглифического письма в

Китае и некоторых других странах вследствие необходимости вспоминать и использовать большое количество информации, позволяет развивать и поддерживать память, которая является одним из факторов высокого IQ как в зрелом возрасте, так и в старости. Однако это мнение никак не соответствует факту наличия высокого уровня деменции в Китае [15].

Эффект Флинна в более высокой степени проявлялся в регионах с быстрыми темпами развития в конце XX века (Южная Европа), и в развивающихся странах, чем в регионах с более высоким уровнем развития. Установлено, что эффект Флинна в Европе в большей степени касается женщин, чем мужчин [16].

В США прирост IQ в 3 балла за десятилетие считается постоянным по возрасту и уровню способностей. Это позволяет предположить, что тесты с устаревшими нормами дают высокие IQ. Тем не менее, результаты, как правило, основаны на небольших выборках, не проверены по уровням способностей и противоречат обратным эффектам, выявленным в Скандинавии и других странах. Настораживает и требует объяснения эффект Флинна, проявляющийся у молодежи в различной степени: IQ увеличен на 2,3 балла в возрасте 13 лет, но снижен на 1,6 балла в возрасте 18 лет. Кроме того, имеет значение абсолютная величина IQ у определенной категории лиц. Показатели IQ снижены на 4,9 балла у лиц с $IQ \leq 70$, увеличены на 3,5 балла среди лиц с $IQ \geq 130$, т.е. у кого более низкие уровни способностей, со временем, наблюдается ухудшение IQ. Результаты по возрасту и уровню способностей затрудняют обобщение тенденций IQ среди населения в целом [17].

Интересны данные некоторых исследователей о том, что обладатели очень высоких значений IQ часто не добиваются выдающихся достижений в реальной жизни. Очевидно, что кроме нескольких показателей IQ существуют и другие мощные жизненные факторы, которые, наряду с когнитивными способностями, имеют влияние на успех в реальной жизни: трудолюбие, мотивация и способность принятия решений [18], семейные отношения, специфическое отношение общества, часто принимающее негативные формы. Некоторые исследователи [1] эти факторы определяют как персональные и контекстуальные (социальная среда). В этой связи никто не упоминает очевидный фактор – случай. Однако никто не отрицает результатов многочисленных исследований, свидетельствующих, что высокие значения IQ в молодости предполагают и коррелируют с последующими академическими достижениями [19], будущим экономическим статусом и доходами, получением престижной работы в ведущих компаниях.

Что касается гендерных различий, принципиальных различий между двумя полами не выявлено, хотя опираясь на огромную базу американских студентов (около 5 млн.) статистически доказано, что представительницы женского пола значительно опережают мужскую половину в области чтения текста (очевидно и его восприятия) и написания [20], что, на наш взгляд, является серьезным преимуществом развития вербального интеллекта. У мужчин лучше развиты пространственные, технические и абстрактные стороны интеллекта.

Целью исследования явилось определить степень снижения интеллектуального уровня у лиц в возрасте до 45 лет, заболевших шизофренией в детском и подростковом возрасте, в сравнении со здоровыми лицами того же возраста.

Материал и методы. Обследовано 700 пациентов в возрасте до 45 лет, которые заболели шизофренией в период

с 9 до 18 лет и проходили лечение в Центре психического здоровья и превенции наркомании (Тбилиси, Грузия). Контрольную группу составили 479 здоровых лиц того же возрастного диапазона. Составлен специальный опросник, на основе которого осуществлялось формирование группы больных. Из группы исключены лица, у которых заболевание началось в возрасте после 18 лет, в анамнезе имелись какие-либо органические заболевания - травма головного мозга, эпилепсия, неврологические отклонения, употребление психоактивных веществ, показатели интеллекта IQ ниже 70 единиц, а также категорический отказ от участия в исследовании. Контрольная группа, в основном, составлена из студентов, резидентов, молодых врачей, учеников частных и государственных школ. Из контрольной группы исключены лица, у которых в анамнезе присутствовали данные о каких-либо органических заболеваниях, травмах головного мозга, эпилепсии, неврологических отклонениях, потреблении психоактивных веществ, наследственных психических проблемах.

Группа пациентов и обследованные лица контрольной группы не находились в родственных или иных связях.

В качестве измеряемой переменной в данной работе выбран коэффициент интеллекта IQ, который определялся как в группе больных, так и в контрольной с использованием метода Векслера «The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence» [21] с применением части, касающаяся невербального интеллекта.

Результаты и обсуждение. В связи с известной недостоверностью величин коэффициента интеллекта IQ при малых выборках, отсутствием некоторых численных значений IQ в полученных измерениях коэффициенты интеллекта IQ сгруппированы в группы, в каждую из которых входят среднеарифметические 3 последовательных измерений, т.е., если в измерениях имеется три последовательных значения 95, 97 и 99, то они объединены в одну группу со значением 97 единиц.

В результате первичного анализа данных - изучение и описание закономерностей, существование которых нами предполагается и которые являются собственно гипотезой исследования, получено распределение частоты коэффициента интеллекта IQ для больных и для наглядности показана кривая нормального распределения (рис.1) так, как она должна была бы выглядеть теоретически.

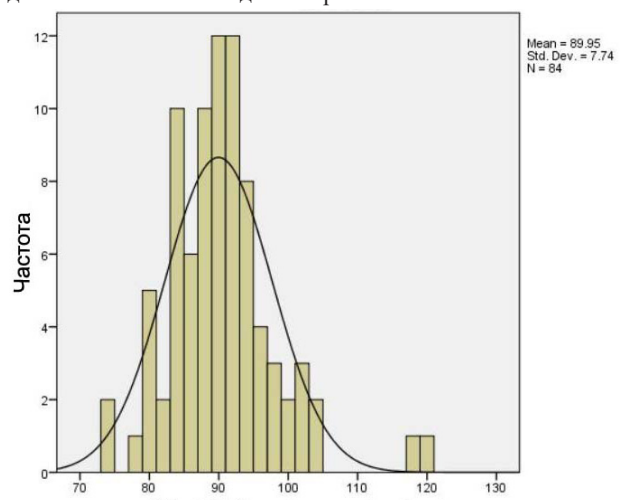


Рис. 1. Распределение коэффициента интеллекта IQ для пациентов

Так как визуально трудно оценить подчиняются ли расчетные данные распределению Гаусса (нормальному закону), решено дополнительно проверить предположение о нормальном распределении коэффициента интеллекта IQ среди больных путем проведения теста Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены на рис. 2 и в связи с тем, что 2-сторонняя статистическая значимость (Asymp. Sig. 2-tailed) $P < 0.05$, нулевую гипотезу пришлось отклонить, распределение не является нормальным, к нему нельзя применять параметрические тесты и полученный результат требует объяснения.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		IQcutEdited
N		84
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	89.95
	Std. Deviation	7.740
Most Extreme Differences	Absolute	.110
	Positive	.110
	Negative	-.066
Test Statistic		.110
Asymp. Sig. (2-tailed)		.014 ^c

- a. Test distribution is Normal.
- b. Calculated from data.
- c. Lilliefors Significance Correction.

Рис. 2. Результаты теста Колмогорова-Смирнова группы больных пациентов

Для окончательной уверенности в том, что в отношении больных имеется нарушение закона нормального распределения коэффициента IQ проведены те же самые тесты в контрольной группе также визуально не получено нормального распределения IQ (рис. 3) – кривая на рисунке показывает каким должно выглядеть теоретически распределение Гаусса с аналогичными параметрами.

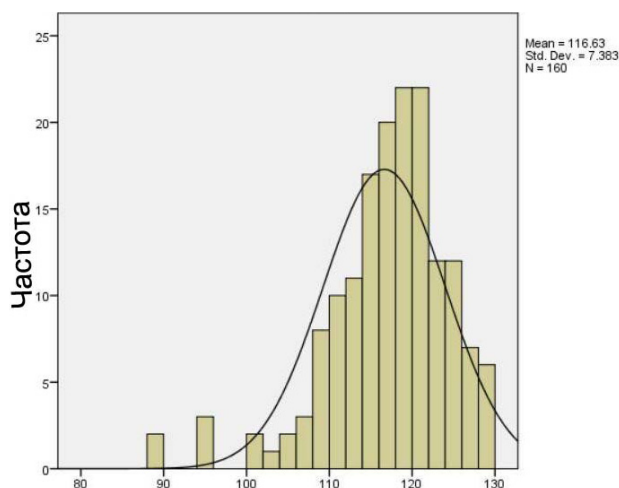


Рис.3. Распределение коэффициента интеллекта IQ контрольной группы

При проверке выборки тестом Колмогорова-Смирнова, P также оказалось гораздо меньше 0.05 (рис.4).

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		IQcutEdited
N		160
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	116.63
	Std. Deviation	7.383
Most Extreme Differences	Absolute	.098
	Positive	.047
	Negative	-.098
Test Statistic		.098
Asymp. Sig. (2-tailed)		.001 ^c

- a. Test distribution is Normal.
- b. Calculated from data.
- c. Lilliefors Significance Correction.

Рис. 4. Результаты теста Колмогорова-Смирнова контрольной группы

Столь сильное отклонение контрольной группы от ожидаемого нормального распределения можно объяснить следующим факторами: очень низкие значения (меньше 90) IQ у незначительного количества исследуемых объясняются несерьезным отношением некоторых из них к проведению теста, их незаинтересованностью в результатах и «игровым» подходом к решению заданий. Известно, что многие компьютерные игры именно таким образом ориентируют игроков – принцип игр базируется на методе проб и ошибок в условиях ограниченного времени с возможностью возврата к предыдущим действиям или начала игры заново с определенного этапа, что, естественно, неприемлемо при проведении тестов IQ.

С целью приведения данных контрольной группы в состояние, позволяющее реально сравнить с таковыми группы больных, из рассмотрения изъяты результаты нереально низких и чрезвычайно высоких значений IQ ($130 \leq IQ \leq 95$) – всего 20 из 479 и заново проведены статистические тесты (рис. 5 и 6).

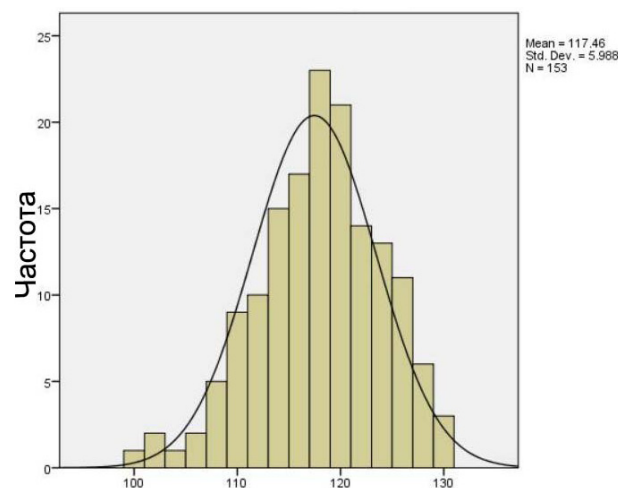


Рис.5. Распределение коэффициента интеллекта IQ контрольной группы детей после исключения нереальных значений IQ

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		IQcutEdited
N		153
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	117.46
	Std. Deviation	5.988
Most Extreme Differences	Absolute	.064
	Positive	.035
	Negative	-.064
Test Statistic		.064
Asymp. Sig. (2-tailed)		.200 ^{c,d}

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Lilliefors Significance Correction.

d. This is a lower bound of the true significance.

Рис.6. Результаты теста Колмогорова-Смирнова контрольной группы после отбрасывания экстремальных значений IQ

Из того факта, что значимость (Asymp.Sig. (2-tailed) $P > 0.05$ на рис. 6 можно с большой уверенностью судить, что распределение частот IQ контрольной группы в отличие от группы больных является нормальным распределением. Однако требует объяснения довольно высокое среднее значение IQ (Mean) равное 117.

Высокие значения IQ в контрольной группе объясняются следующими факторами:

1. Участниками контрольной группы в основном были студенты и резиденты Тбилисского государственного медицинского университета, молодые врачи, которые при поступлении в высшее учебное заведение преодолели серьезные экзамены Единого государственного экзамена, в том числе сдали вербальную и математическую часть теста общих способностей.

2. Вследствие проведенных в Грузии реформ высшего образования, современные школьные программы ориентированы не только на приобретение знаний, но и на развитие адаптивных жизненных навыков и творческого подхода к решению проблем.

3. Если опираться на вышеописанные исследования Джеймса Флинна то имеется связь между уровнем жизни и показателем IQ - развитие науки и образования, новые изобретения, улучшение жилищных условий, здравоохранения, питания способствуют развитию высокого IQ, что собственно и показывают данные нашего исследования контрольной группы. Эффект Флинна подтвердили данные исследований, проведенных во многих странах, например в Дании, где для принятия на военную службу необходимо пройти IQ тест [22].

Таким образом под воздействием более благоприятной интеллектуальной обстановки – широким распространением коммуникационных технологий, доступностью, в том числе бесплатным доступом к знаниям и интеллектуальным играм, совершенствованием школьных и университетских образовательных программ происходит более раннее развитие детей, что особенно характерно для развивающихся стран.

Однако такое положение еще более усугубляет пессимистические выводы относительно развития различных болез-

ней в детском и подростковом возрасте. Некоторые авторы [23] отмечают, что среднее значение IQ стабильно увеличивалось до конца XX века, затем рост прекратился и в настоящее время в некоторых странах наблюдается его снижение, в основном, в развитых странах. Например, указывается, что в начале XXI века средний показатель уровня интеллекта в России низкий и находится в пределах 90-100 IQ [2].

Выводы.

В связи с тем, что распределение, показанное на рис. 1, не является нормальным мы не можем использовать t-критерий Стьюдента, однако используя принцип „бритвы Оккамы“ и рассматривая графики рисунков 1 и 3 и данные, приведенные на рис. 2 и 4, следует заключить:

1. Отсутствие левых «хвостов» на рис. 1 в отличие от большого их количества в контрольной группе (рис. 3), можно объяснить большей мотивацией, подсознательным желанием больных показать большие интеллектуальные возможности, чем они имеются на самом деле, желанием «не оплошать» перед врачом.

2. Приблизительно одна треть пациентов имеют высшее или неоконченное высшее образование, а 20% - среднее техническое образование, что и объясняет сравнительно благоприятные результаты.

3. У некоторых пациентов, моложе 45 лет, от начала заболевания, в среднем, прошло 27 лет, в течение которых вред, нанесенный шизофренией, в полной мере еще не проявился.

4. 94% больным поставлен диагноз параноидальной шизофрении, указывающий, что негативные симптомы в значительной степени не проявляются и у них пока еще сохранены функциональные возможности.

5. Наличие резко выделяющихся на общем фоне нескольких высоких показателей IQ больных пациентов (рис. 1) объясняется тем, что у детей и подростков с первым эпизодом психоза когнитивные способности существенно еще не угнетены. Хотя частота этих единичных случаев приблизительно равна показателям IQ на порядок меньше, чем в контрольной группе.

6. Среднее значение IQ (Mean) у больных составляет 90, что, на первый взгляд, не так уж и плохо, так как значение IQ менее 70, как правило, квалифицируется как умственная отсталость, т.е. они почти попадают в те 68% (одно среднее квадратичное отклонение) людей с нормальным IQ, согласно стандартам многолетней давности, однако значительное отставание от контрольной группы (117.46) со стандартным отклонением (Std.Deviation) равным 7.3 единицам указывает, что пациенты не попадают даже в 0.23% (99.73% - правило 3 сигм) контрольной группы и это безусловно свидетельствует о значительном деградирующем воздействии заболевания шизофренией на интеллект индивида.

7. И, наконец, то, что мы в предыдущем пункте 6 назвали деградирующим воздействием заболевания и дали ему определение как «значительное» на наш взгляд и является объяснением факта отклонения распределения IQ больных от нормального. Если коэффициент IQ не подчиняется нормальному распределению, следует заключить, что некоторые случайные события (наследственность, питание, микро и макро-окружающая среда, семейные обстоятельства, различные заболевания), вносящие вклад в изменение IQ или сильно зависят друг от друга или некоторые из них, или даже одна из них значительно превалирует над остальными. Совершенно очевидно, что

этим фактором и является наличие заболевания, которое полностью меняет статистическую картину заболевших, нивелирует различия в интеллектуальном развитии и сводит всех заболевших фактически на один, низкий интеллектуальный уровень с незначительным стандартным отклонением от этого уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. თვაგომიძე. ბავშვის ფსიქიკური განვითარების დარღვევები. ნეკერი. თბილისი: 2007; 334გვ.
2. Кушнир Н.В., Кушнир Ф.В., Тотухов К.Е., Шульга М.Н., Юрченко Ф.А. Влияние интернета на интеллект. Научные труды КубГТУ, 2015;12.
3. Ребер А. Оксфордский толковый словарь по психологии. A-Oxford: Penguin Non-Classic 2002.
4. Sternberg R.J., Detterman D.K. Human intelligence. Norwood, NJ: Ablex; 1979.
5. Papineau, D. (2007). Naturalism. <https://plato.stanford.edu/entries/naturalism/#MetNat>
6. Sjölund, S., Hemmingsson, T. and Allebeck, P. IQ and Level of Alcohol Consumption—Findings from a National Survey of Swedish Conscripts. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39: 548-555. doi:10.1111/acer.12656
7. Tye, C., Mcewen, F. S., Liang, H., Underwood, L., Woodhouse, E., Barker, E. D., Sheerin, F., Yates, J. R., Bolton, P. F. x Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol.* 2015; doi:10.1111/dmcn.14356
8. Lean, R.E., Paul, R.A., Smyser, C.D., Rogers, C.E. Maternal intelligence quotient (IQ) predicts IQ and language in very preterm children at age 5 years. *J Child Psychol Psychiatr.* 2018; 59: 150-159. doi:10.1111/jcpp.12810
9. James R. Flynn. Reflections about intelligence over 40 years. *Intelligence* 2018; 70: 73-83. ISSN 0160-2896. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2018.06.007>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160289618300904>)
10. Carson M., Beckwith J. ‘Race’, IQ and Genes. In eLS, John Wiley & Sons: Ltd (Ed.). 2016. doi:10.1002/9780470015902.a0005689.pub3
11. Zabaneh D., Krapohl E., Gaspar H.A., Curtis C., Lee S.H., Patel H., Lubinski D. A genome-wide association study for extremely high intelligence. *Molecular psychiatry* 2018; 23(5): 1226-1232.
12. Jia J., Hu J., Huo X., Miao R., Zhang Y., Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2019; 90(12): 1347-1352.
13. James R. Flynn. Massive IQ gains in 14 nations: what IQ tests really measure. *Psychological Bulletin* 1987; 101: 171-191.
14. James R. Flynn. Reflections about intelligence over 40 years. *Intelligence* 2018; 70: 73-83. ISSN 0160-2896. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2018.06.007>
15. Jia L., Quan M., Fu Y., Zhao T., Li Y., Wei C., Shi S. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances. *The Lancet Neurology* 2019.
16. Daniela Weber, Serhiy Dekhtyar, Agneta Herlitz. The Flynn effect in Europe – Effects of sex and region. *Intelligence* 2017; 60: 39-45. ISSN 0160-2896. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2016.11.003>.
17. Jonathan M. Platt, Katherine M. Keyes, Katie A. McLaughlin, Alan S. Kaufman. The Flynn effect for fluid IQ may not

generalize to all ages or ability levels: A population-based study of 10,000 US adolescents. *Intelligence* 2019; 77: 101385, ISSN 0160-2896, <https://doi.org/10.1016/j.intell.2019.101385>.

18. Bruine de Bruin, W., Parker, A.M., Fischhoff, B. Decision-making competence: More than intelligence? *Current Directions in Psychological Science* 2019.
19. Bergold S., Steinmayr R. Personality and intelligence interact in the prediction of academic achievement. *Journal of Intelligence* 2018; 6(2): 27.
20. Reilly D., Neumann D.L., Andrews G. Gender differences in reading and writing achievement: Evidence from the National Assessment of Educational Progress (NAEP). 2018.
21. «The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence». <https://www.pearsonassessments.com/store/usassessments/en/Store/Professional-Assessments/Cognition-%26-Neuro/Wechsler-Abbreviated-Scale-of-Intelligence-%7C-Second-Edition/p/100000593.html>
22. Thomas B. Are We Evolving Stupidity?. Institute for Creation Research. Accessed December, 20. 2014. <https://www.newscientist.com/article/mg22329830-400-brain-drain-are-we-evolving-stupidity/>
23. Dutton E, van der Linden D, Lynn R. The negative Flynn effect: A systematic literature review. *Intelligence* 2016; 59:163–169.

SUMMARY

RESEARCH OF NON-VERBAL INTELLIGENCE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EARLY SCHIZOPHRENIA AND IN HEALTHY PEOPLE

Naneishvili N., Silagadze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The purpose of the study is to determine the degree of decrease in the intellectual level of people under the age of 45 who have suffered from schizophrenia in childhood and adolescence in comparison with healthy individuals of the same age.

700 patients under the age of 45 years who had schizophrenia from 9 to 18 years old and underwent treatment at the Center for Mental Health and Prevention of Addiction (Tbilisi, Georgia) and 479 healthy people of the same age range were examined. In this work, the IQ intelligence coefficient was selected as the measured variable, which was determined both in the patient group and in the control group according to the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence method and its part concerning non-verbal intelligence was used.

During statistical processing of control group data for comparison with a group of patients, the data of unrealistically low values and extremely high IQ values were withdrawn from consideration.

For patients, a violation of the law of the normal distribution of the IQ coefficient was obtained.

The degrading effect of schizophrenia in childhood and adolescence on IQ is very “significant” and is an explanation for the patients’ IQ deviation fact from the normal distribution. The median IQ of the control group of healthy people is slightly more than 117, which can be explained by the influence of personal and contextual (modern social environment) factors.

Keywords: intellectual level, decrease in the intellectual level, under the age 45, schizophrenia in childhood.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ, И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

ნანიშვილი ნ.ბ., სილაგაძე თ.გ.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось определить степень снижения интеллектуального уровня у лиц в возрасте до 45 лет, заболевших шизофренией в детском и подростковом возрасте в сравнении со здоровыми лицами того же возраста.

Обследованы 700 пациентов в возрасте до 45 лет, которые заболели шизофренией в период с 9 до 18 лет и проходили лечение в Центре психического здоровья и превенции наркомании (Тбилиси, Грузия) и 479 здоровых лиц того же возрастного диапазона (контрольная группа). В качестве измеряемой переменной в исследовании выбран коэффициент интеллекта IQ, который определялся как в группе больных, так и в контрольной группе по методу Векслера «The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence», использована часть, касающаяся невербального интеллекта.

При статистической обработке данных контрольной группы для реального сравнения с группой больных, из рассмотрения изъяты результаты нереально низких и чрезвычайно высоких значений IQ.

В результате исследования в отношении больных установлено нарушение нормального распределения коэффициента IQ.

В результате проведенного исследования выявлено, что деградирующее воздействие заболевания шизофренией в детском и подростковом возрасте на IQ весьма «значительное» и объясняет отклонение распределения IQ от нормального. Медиана IQ контрольной группы здоровых лиц несколько больше 117, что следует объяснить влиянием персональных и контекстуальных (современная социальная среда) факторов.

რეზიუმე

არავერბალური ინტელექტის გამოკვლევა ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში მანიფესტირებული შიზოფრენიით დაავადებულ და ჯანმრთელ პირებში

ნ.ნანიშვილი, თ.სილაგაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში მანიფესტირებული შიზოფრენიით დაავადებულ პირებში არავერბალური მეთოდით ინტელექტის გამოკვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების შედარება ამავე ასაკის ჯანმრთელ პირების მონაცემებთან.

კვლევისათვის შეირჩა 700 პაციენტი. მათი გაცხრილების შედეგად გამოკვლეულ იქნა 250 შიზოფრენიით დაავადებული პირი, რომელთაც დაავადება დაეწყოთ 9-18 წლამდე ასაკში. ისინი მკურნალობდნენ ფსიქიკური ჯანმრთელობისა და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრში. 479 იმავე ასაკის ჯანმრთელმა პირმა შეადგინა საკონტროლო ჯგუფი.

კვლევის ინსტრუმენტად შეირჩა ვექსლერის ტესტის არავერბალური სუბტესტი. კვლევის შედეგად, IQ კოეფიციენტის ნორმალური განაწილება პაციენტებთან მიმართებაში არ დადასტურდა და ნაკლები აღმოჩნდა საყოველთაოდ მიღებულ სტატისტიკურ მაჩვენებელზე.

კვლევის შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ ადრეულ ასაკში დაწყებული შიზოფრენიის დროს უარესდება კოგნიტიური უნარები, ქვეითდება IQ მაჩვენებელი, რაც აიხსნება თავად დაავადების ბუნებით. საკონტროლო ჯგუფში IQ-ს მედიანა, სტანდარტულ მაჩვენებელთან შედარებით 17 პუნქტით, პაციენტებთან შედარებით კი 27-პუნქტით მაღალია, რაც აიხსნება პიროვნული და კონტექსტუალური ფაქტორებით.

IMPACT OF TRX SUSPENSION TRAINING ON PATIENTS' BALANCE, COORDINATION AND QUALITY OF LIFE AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

¹Andrejeva J., ²Kasradze M., ³Mockiene A., ¹Radziuviene R., ⁴Zakharchuk J.

Klaipeda University, ¹Faculty of Health Sciences Holistic, Medicine and Rehabilitation Department; ²Nursing Department;

³Vytautas Magnus University, Sport Center, Lithuania;

⁴Tyumen State University, Institute of Psychology and Pedagogy, Russian Federation

Traumatic brain injury is one of the main causes of death and disability [8]. Traumatic brain injuries are often overlooked until later, and complications manifest only after some time [11]. Severe brain injuries affect both the patient and their family. Brain injuries are most common in well-developed countries, among young people or those over 65, more often males than females.

Research conducted in 2016 determined that in 2012 there were 1,375,974 people in 24 EU countries that had suffered from traumatic brain injuries. 841,927 (61%) of them were males, 534,047 (39%) females. In the same year there were 621 death cases in Lithuania due to the same cause [6]. Most common causes for traumatic brain injury in Lithuania: falls (35%), traffic accidents (17,2%), sports accidents (16,5%) [15]. Based on such consistent pattern, we may assume that the accelerating pace of life, aggressiveness, and harmful habits may have some impact on the increase in brain injuries [9]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke data suggests that traumatic brain injury is a form of acquired brain injury which occurs when a sudden external force causes direct damage to the brain [13]. Complications after such an injury may be early or late. Early ones include epilepsy, meningitis, fat embolism, pyrexia. Late - post-concussion syndrome, hydrocephalus, epilepsy, brain atrophy, syndrome of the trephined skull, late abscess [5]. Depression, Alzheimer's disease, and obsessive-compulsive disorder may manifest as well [1]. Based on modern research and statistics, we may claim that brain injury is an accident that undermines quality of life and has an impact on both physical and mental health. In today's society it is a very relevant issue, and rehabilitation is one of the means capable of improving such patient's everyday life.

Material and methods. The research was conducted in 2016/03 - 04, at UAB „Jurandas Physical Therapy Centre”. 30 patients with a diagnosed brain injury were selected. According to the Glasgow coma scale, their impairment of conscious level measured at 13-15 points. The study group consisted of 20 (67%) males and 10 (33%) females, whose age varied between 19 and 64 years. The average age of the study group was 39,6±12,9 years; of the control group – 39,5±13,7 years. The participants were divided into two groups: both the control and the study group consisted of 10 males and 5 females. Based on WHO recommendations, the participants were divided into 3 age groups: those below 44 were considered as young, 45-59 - of average age, 60-74 - as elderly. The majority of the participants (57%) were suffering from brain injuries that occurred after a fall. The research started with the assessment of the impairment of conscious level using Glasgow coma scale [12]. The Glasgow Coma Scale (GCS) is a neurological scale which aims to give a reliable and objective way of recording the state of a person's consciousness for initial as well as subsequent assessment. A person is assessed against the criteria of the scale, and the resulting points give a person's score between 3 (indicating deep unconsciousness) and either 14 (original scale) or 15 (more widely used modified or revised scale). Individual elements as well as the sum of the score are important. Hence, the score is expressed

in the form “GCS 9=E2 V4 M3 at 07:35”. Generally, brain injury is classified as: Severe, GCS<8–9; Moderate, GCS 8 or 9–12 (controversial); Minor, GCS≥13. The patient's coordination was assessed with non-weight bearing coordination tests by Schmitz [9]. Used to assess functional patient skills which are related to patient body balance. The test consists of 14 tasks, 7 tasks is assessing body balance and 7 tasks assessing dynamic coordination. The test is scored by 5 points system. Maximum score is 60 points. Scoring: 4 points – patient is maintaining normal and static and dynamic body upright position; all movements are fluent and precise. 3 points – there is slightly difficult to perform movements or to maintain upright body position; non precise movements can occur; 2 points – quite difficult to maintain body upright position, movements are non-rhythmic, become more not fluent by increasing movement speed; 1 point – very difficult to maintain correct body upright position, movements are arrhythmic, not fluent, not precise, tremor and side movements occur. 0 – movements are not performed; the upright body position is not maintained. Balance was assessed by Berg balance scale [4]. 14-item scale designed to measure balance of the older adult in a clinical setting. A five-point ordinal scale, ranging from 0-4. “0” indicates the lowest level of function and “4” the highest level of function. Interpretation: 41-56=independent; 21-40=walking with assistance; 0 –20=wheelchair bound Total Score=56. The quality of life was assessed by using SF-36 questionnaire [16]. The SF-36 consists of eight scaled scores, which are the weighted sums of the questions in their section. Each scale is directly transformed into a 0-100 scale on the assumption that each question carries equal weight. The lower the score the more disability. The higher the score the less disability i.e., a score of zero is equivalent to maximum disability and a score of 100 is equivalent to no disability. To calculate the scores, it is necessary to purchase special software. Pricing depends on the number of scores that the researcher needs to calculate. The eight sections are: vitality; physical functioning; bodily pain; general health perceptions; physical role functioning; emotional role functioning; social role functioning; mental health; Muscle power was assessed by Lovett scale [7,10]. Physical therapy A 6-point=0, no evidence of contractility to 5, normal, unimpaired ROM, measure of musculoskeletal strength based contractility and ROM. Max score is 5 points. 0 – no evidence of contractility; 1 – Slight contractility no movement; 2 – Full Range of Motion, Gravity eliminated; 3 – Full range of motion with gravity; 4 – Full range of motion against gravity; with slight resistance; 5 – full range of motion against gravity, full resistance

The research lasted 15 days and consisted of daily training for 30-40 minutes. Each training session was divided into 3 stages. Initial, which included 5 minutes of stretching and warming up exercises for lower extremities. Main, which included a 20-minute workout with TRX to increase lower extremities' muscle strength, endurance, balance, joint flexibility. The final stage included 5 minutes dedicated to catching breath and muscle relaxation. During the training sessions, the study group used TRX equipment (which was not provided to the control group). It is

functional training with suspended belts that uses body weight exercises. The control group only engaged in daily stretching exercises for lower extremities without any additional physical therapy sessions. During the training, lower extremities' muscle strength was assessed according to Lovett 5-grade scale for muscle strength. At the beginning and at the end of the research, both the study and the control groups were asked to fill out the SF-36 questionnaire used to assess patients' quality of life. Statistical data analysis was conducted using SPSS 21.0 software. The characteristics of the results were reviewed by calculating the arithmetic mean, standard deviation, sampling error. The reliability of the results was determined by using significance level α (p) $< 0,05$ (95% reliability).

Results and discussion. The analysis of the impairment of conscious level of both groups according to Glasgow showed the mean of $14,7 \pm 0,45$ points before physical therapy. In the control group it measured at $14,3 \pm 0,70$ (Fig. 1). Based on the data, it was determined that point ratio between the two groups was statistically insignificant ($p > 0,05$). The mean of the study group $14,7 \pm 0,45$ points was bigger than that of the control group $14,3 \pm 0,70$.

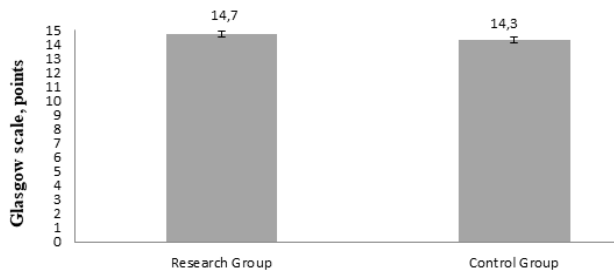


Fig. 1. Glasgow scale results. Statistical significance is at $p < 0,05$ *, где ****??????

After the modified Lovett test, it was determined that the difference between the study and the control groups lower extremities' flexor muscles strength before physical therapy was statistically insignificant ($p > 0,05$): the mean of the study group's right lower extremity was $3,6 \pm 0,61$, left lower extremity – $3,7 \pm 0,59$ points. The mean of the control group's lower extremities was $3,5 \pm 0,50$. The means of the study group after physical therapy: right lower extremity – $4,3 \pm 0,44$, left lower extremity – $4,2 \pm 0,40$. The means of the control group's lower extremities remained the same – $3,5 \pm 0,50$. The difference between the study and the control groups lower extremities' extensor muscles strength before physical therapy was statistically insignificant as well ($p > 0,05$). The difference was statistically significant in the research group after physical therapy in both lower extremities, $p < 0,05$.

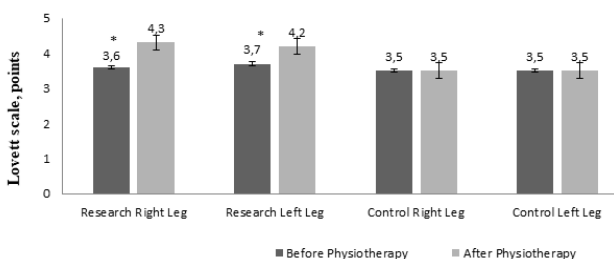


Fig. 2 Lower Extremity muscle power according Lovett test. * - $p < 0,05$

Before physical therapy showed no statistically significant difference ($p > 0,05$) (Fig. 3). The mean of the control group's coordination points was $54,1 \pm 21,03$, of the study group $53,9 \pm 21,16$.

After physical therapy the results in the groups showed statistically significant improvement ($p < 0,05$). The mean of the control group was $54,1 \pm 21,03$, of the study group – $56,2 \pm 21,75$ points.

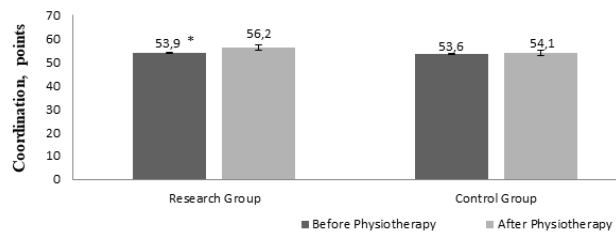


Fig. 3 Coordination test. * - $p < 0,05$

The difference between the control and the study groups' balance test results before physical therapy was statistically insignificant ($p > 0,05$) (Fig. 4). The means of the participants' balance points: the control group – $55,2 \pm 21,32$, the study group $55,3 \pm 21,35$. The means of the participants' balance points after physical therapy: the control group $55,3 \pm 21,35$, the study group $55,9 \pm 21,54$ points.

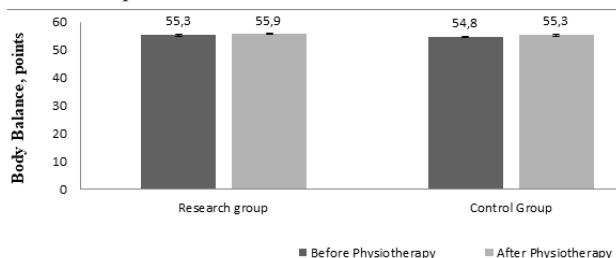


Fig. 4 Balance test * - $p < 0,05$

There were no statistically significant ($p > 0,05$) differences between the groups before physical therapy. The mean of the study group before physical therapy was $77,4 \pm 1,81$, of the control group – $77,6 \pm 1,58$. Quality of life test results after physical therapy: the study group $87,9 \pm 2,40$, the control group $77,8 \pm 1,46$. Statistically significant results were after physiotherapy in research group (Fig. 5).

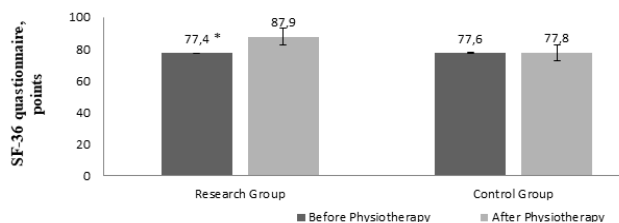


Fig. 5. Quality of life questionnaire SF-36. * - $p < 0,05$

This TRX suspended belts application in treating patients after brain injury was one of the first done in Lithuania. The results show a statistically significant ($p < 0,05$) improvement in right and left legs' muscle strength according to Lovett's test. The test results of the study group calves' muscle strength were better than those of the control group. The coordination test results were statistically significant ($p < 0,05$) and better within the study group. Before physical therapy, during the finger to nose test, the patients experienced trembling in the finger, hand or whole arm when trying to reach their nose. The majority missed it. During the heel to knee test, the patients had trouble holding their leg lifted, it was swinging to both sides. Some patients performed the pronation/supination and rebound tests incorrectly, but their results improved after physical therapy. Overall, physical thera-

py had the greatest impact on improving the performance of the following tests: mass grasp, tapping-hand, tapping-foot (when the heel stays on the ground), drawing a circle in the air, fixation or position holding (when an extremity is held fixed, immobile). The balance test results after physical therapy improved in both groups, but were statistically more significant ($p < 0,05$) within the study group. The patients have the hardest time performing tests where the leg support area is reduced (when standing with one leg behind the other or on one leg). The participants also had trouble performing exercises with their eyes closed. At the beginning of TRX training they felt fear and held tightly to the slings. However, physical therapy helped to alleviate that for the majority of the patients.

The difference in quality of life before and after physical therapy between the groups was statistically insignificant ($p > 0,05$). After physical therapy the study group showed better and statistically significant ($p < 0,05$) results. Foreign literature does not mention any TRX suspended belts application in treating patients after brain injury. However, one research was conducted in 2015, in Cologne, Germany, regarding elderly people quality of life before and after physical therapy sessions with TRX equipment. Although quality of life in Lithuania and Germany was assessed using different methods (in Lithuania - by using the SF-36 questionnaire, in Germany - a subjective survey of the patients), both research cases show statistically significant ($p < 0,05$) quality of life results that improved after physical therapy [2]. 2018 research at the University of Jaen, Spain, lasted 12 weeks and included 83 participants (average age $68,49 \pm 5,18$ years), divided into 3 groups. 28 of them engaged in high intensity training, 27 - in average intensity training, and the other 28 composed the study group. Although the participants balance was assessed using different methods (in Lithuania - the Berg scale 1992, in Spain - the ABC scale), the research cases in both countries show statistically significant ($p < 0,05$) changes after physical therapy. The patients at the University of Jaen who engaged in high intensity training with TRX equipment showed greater improvement in balance than those who engaged in less intense training. Also, the patients who engaged in high intensity training with TRX equipment showed statistically significant ($p < 0,05$) improvement in coordination [3]. Based on the research results and literature review, we may claim that training with TRX suspended belts is an important factor in improving patients balance, coordination and quality of life.

Conclusions. The research conducted at UAB „Jurandas Physical Therapy Centre” was one of the first ones to include TRX suspended belts in treating patients after brain injury. Such sessions had a statistically significant ($p < 0,05$) impact not only on the control group’s physical health - muscle strength and coordination - but on their quality of life as well (according to the SF-36 questionnaire). This brings to conclusion that TRX equipment is an important alternative to rehabilitation that improves patients’ physical and emotional health after brain injuries.

REFERENCES

1. Ahmed S., Venigalla H., Mekala H.M., Dar S., Hassan M., Ayub S. Traumatic Brain Injury and Neuropsychiatric Complications. //Indian J Psychol Med. 2017;39(2):114–21.
2. Gaedtke A, Morat T. TRX Suspension Training: A New Functional Training Approach for Older Adults - Development, Training Control and Feasibility. //Int J Exerc Sci. 2015;8(3):224–33.
3. Jiménez-García J.D., Hita-Contreras F., de la Torre-Cruz M., Fábrega-Cuadros R., Aibar-Almazán A., Cruz-Díaz D., et al.

High-Intensity Interval Training Using TRX Lower-Body Exercises Improve the Risk of Falls in Healthy Older People. // J Aging Phys Act. 2018 Aug 30;1–26.

4. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI, Maki, B (1992). Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. // Can. J. Pub. Health July/August supplement 2: S7-11
5. Budrys V. Klinikinė neurologija. Vilnius; 2003.
6. Majdan M., Plancikova D., Brazinova A., Rusnak M., Nieboer D., Feigin V., et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. //Lancet Public Health. 2016;1(2): e76–83.
7. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty’s Stationery Office, London, 1981.
8. Skolnick B.E., Maas A.I., Narayan R.K., van der Hoop R.G., MacAllister T., Ward J.D., et al. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. // N Engl J Med. 2014 Dec 25;371(26):2467–76.
9. O’Sullivan, S.B. and Schmitz T.J. (2007). Physical rehabilitation: assessment and treatment (5th ed.). Philadelphia: F. A. Davis Company. p.254.
10. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, Bittner C, Fialka-Moser V. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. // J Rehabil Med. 2008 Aug;40(8):665-71.
11. Peeters W., van den Brande R., Polinder S., Brazinova A., Steyerberg E.W., Lingsma H.F., et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. // Acta Neurochir (Wien). 2015;157(10):1683–96.
12. Teasdale G., Jennett B., (1974). “Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale”// Lancet. 2 (7872): 81–4.
13. Traumatic Brain Injury Information Page | National Institute of Neurological Disorders and // Stroke [Internet]. [cited 2018 Sep 17]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Traumatic-Brain-Injury-Information-Page>.
14. Subaciute J., Seskevicius A. Neurochirurginės ligos ir slauga. Kaunas: KMU leidykla; 2009.
15. Varžaitytė L., Lendraitienė E., Kriščiūnas A., Savickas R., Milinavičienė E. Asmenų, patyrusių trauminį galvos sužalojimą, reabilitacija. Kaunas: LSMU leidybos namai; 2015.
16. Ware, J.E., Jr., & Sherbourne, C.D. “The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection,”// Medical Care, 30:473-483, 1992.

SUMMARY

IMPACT OF TRX SUSPENSION TRAINING ON PATIENTS’ BALANCE, COORDINATION AND QUALITY OF LIFE AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

¹Andrejeva J., ²Kasradze M., ³Mockiene A., ¹Radziuvienė R., ⁴Zakharchuk J.

Klaipeda University, ¹Faculty of Health Sciences Holistic, Medicine and Rehabilitation Department; ²Nursing Department; ³Vytautas Magnus University, Sport Center, Lithuania; ⁴Tyumen State University, Institute of Psychology and Pedagogy, Russian Federation

The aim of the research was to assess physical therapy effect using TRX equipment for patients after brain injuries, on balance and coordination. There were 30 respondents in this

research. All of them with the easy level of brain injuries by using Glasgow coma scale. 10 females and 20 males, the age 19 - 64 years old, the average - 39,6±12,9 years. The coordination was assessed with no balance needed coordination scale by Schmitz. Balance using balance scale by Berg. The quality of life was assessed by using SF-36 questionnaire. Muscle strength by manual muscle strength scale by Lovett. Mathematical and statistical data analysis, using Microsoft Excel 2007 software package and SPSS 21.0. Data were statistically significant if $p < 0,05$. The research lasted 15 days and consisted of daily training for 30-40 minutes. All respondents had two testing sessions, one before the first physical therapy with TRX class, and second after the last physical therapy with TRX class. Glasgow coma scale results showed that point ratio between the two groups was statistically insignificant ($p > 0,05$). The mean of the study group points (14,7±0,45) was bigger than that of the control group (14,3±0,70). The muscle power results between two groups were statistically significant $p < 0,05$ only in research group - 3,6±0,61 and 4,3±0,44, accordingly. Coordination assessment results showed that after physical therapy the results in the groups showed statistically significant improvement ($p < 0,05$). The mean of the control group was 54,1±21,03, of the study group - 56,2±21,75. Quality of life and balance results for research subjects didn't change statistically significant, $p > 0,05$. This brings to conclusion that TRX equipment is an important alternative to rehabilitation that improves patients' physical and emotional health after brain injuries.

Keywords: TRX, Total Resistance exercises, physiotherapy, coordination, balance, quality of life, brain injuries.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ТРЕНИРОВКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПЕТЕЛЬ TRX НА КООРДИНАЦИЮ, РАВНОВЕСИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАВМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹Андреева Ю., ²Касрадзе М., ³Моцкене А.,
¹Раджювене Р., ⁴Захарчук Е.

Клайпедский университет, ¹факультет наук здоровья, кафедра холистической медицины и реабилитации; ²кафедра ухода за больными; ³Университет Витаутаса Великого, Спортивный центр, Литва; ⁴Тюменский государственный университет, Россия

Цель исследования - оценить воздействие процедур кинезотерапии с применением функциональных петель TRX на координацию и равновесие у пациентов после травмы головного мозга. Обследованы 30 пациентов в возрасте 19-64 лет (39,6±12,9 г.), после лёгкого повреждения головного мозга по шкале комы Глазго (ШКГ). Обследованные женщины (n=10) и мужчины (n=20) разделены на две группы - по 15 пациентов в каждой. Координация оценивалась по шкале Шмитца; равновесие - по шкале Берга; качество жизни - при помощи вопросника SF-36; мышечная сила посредством шкалы Ловетта. Статистика проанализирована в программах Microsoft Excel 2007 и SPSS 21.0. Уровень статистической значимости - $p < 0,05$. Ежедневные тренировки по 30-40 мин. Проводились в течение 15 дней. Состояние пациентов оценивалось 2 раза - на первом и последнем занятиях с TRX. Оценка по ШКГ выяви-

ла, что разница результатов между двумя группами статистически незначима ($p > 0,05$), 14,7±0,45 баллов в исследуемой и 14,3±0,70 - в контрольной группе. Показатели мышечной силы статистически значимы ($p < 0,05$) только в исследуемой группе 3,6±0,61 и 4,3±0,44, соответственно. Улучшения координации статистически значимы ($p < 0,05$) и составили в контрольной группе 54,1±21,03 в исследуемой группе - 56,2±21,75. Качество жизни улучшилось, однако статистически незначимо ($p > 0,05$).

Авторами делается заключение, что TRX является значимым альтернативным методом, улучшающим физическое и эмоциональное здоровье у пациентов с травмами головного мозга.

რეზიუმე

TRX მარყუჟების გამოყენებით სამკურნალო ვარჯიშის გავლენა თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტების კოორდინაციაზე, წონასწორობასა და ცხოვრების ხარისხზე

¹იანდრეევა, ²მ.კასრადე, ³ა.მოცკენე, ¹რ.რაჯუვიენე,
⁴ე.ზახარჩუკი

კლავიპედას უნივერსიტეტი, ¹ჯანმრთელობის მეცნიერებათა ფაკულტეტი, პოლისტიკური მედიცინის და რეაბილიტაციის კათედრა; ²ავადმყოფთა მოვლის კათედრა; ³ვიტაუტას დიდის უნივერსიტეტი, სპორტის ცენტრი, ლიუტუვა; ⁴ტიუმენის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ფსიქოლოგიისა და პედაგოგიის ინსტიტუტი, რუსეთი

კვლევის მიზანია TRX მარყუჟების გამოყენებით სამკურნალო ვარჯიშის გავლენის ანალიზი თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტების კოორდინაციაზე, წონასწორობასა და ცხოვრების ხარისხზე. გამოკვლეულია 19-64 წწ. (საშუალო ასაკი 39,6±12,9), 30 პაციენტი - 20 მამაკაცი და 10 ქალი. პაციენტები თავის ტვინის მსუბუქი დაზიანებით გაყოფილი იყო ორ ჯგუფად - საკვლევი და საკონტროლო, თითოეულში 15 ავადმყოფი). კოორდინაციის შეფასება ხდებოდა შმიტცის, წონასწორობის - ბერგის, კუნთური ძალის - ლოვეტის სკალების, ცხოვრების ხარისხის კი - SF-36 ანკეტის მეშვეობით. სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებული იყო Microsoft Excel 2007 და SPSS v.21.0 პროგრამები. სტატისტიკური მნიშვნელობის ზღვარი იყო $p < 0,05$. ყოველდღიური ვარჯიშები (30-40 წთ.) ტარდებოდა 15 დღის განმავლობაში. პაციენტთა მდგომარეობის შეფასება ჩატარდა ორჯერ, პირველი და ბოლო სესიების დროს. შედეგების შეფასებამ გლახგოს კომის სკალის მიხედვით აჩვენა რომ, შედეგები ჯგუფებს შორის იყო სტატისტიკურად უმნიშვნელო, ($p > 0,05$), 14,7±0,45 საკვლევი და 14,3±0,70 საკონტროლო ჯგუფებში. კუნთური ძალის კვლევის შედეგი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ($p < 0,05$) იყო მხოლოდ საკვლევი ჯგუფში - 3,6±0,61 და 4,3±0,44, შესაბამისად. კოორდინაციის გაუმჯობესება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ($p < 0,05$) იყო ორივე ჯგუფში - 56,2±21,75 და 54,1±21,03, შესაბამისად. ცხოვრების ხარისხი გაიზარდა.

კვლევამ ცხადყო, რომ ვარჯიშში TRX მარყუჟების გამოყენებით წარმოადგენს მკურნალობის მნიშვნელოვან ალტერნატიულ მეთოდს, დადებითად მოქმედებს თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებით პაციენტების კოორდინაციაზე, წონასწორობასა და ცხოვრების ხარისხზე.

VENTRICULAR REPOLARIZATION MEASURES IN PROFESSIONAL AND AMATEUR ATHLETES WITH HIGH NORMAL ARTERIAL PRESSURE

¹Brizhatyi A., ²Ataman Y., ¹Brizhataia I., ¹Korz V., ¹Zharkova A., ³Moiseenko I., ¹Ovechkin D.

¹Sumy State University; ²Scientific and Methodological Center for Sports Medicine; ³University Clinic, Ukraine

Prehypertension is known to be considered as an important risk factor for the development of arterial hypertension and, associated with it, acute and chronic lesions of target organs. It has been established that in individuals with this syndrome there is an 11-fold increase in the risk of developing essential hypertension [1], that mainly depends on age and baseline blood pressure [2]. Although prevalence of prehypertension has decreased modestly since 1999-2000 [3], it remains common, exceeding the baseline of systolic blood pressure above 120 mmHg, and diastolic above 80 mmHg observed in about a third of the total population [2,4,5]. At the same time, the risk of cardiovascular events in these individuals is insignificant [6], these individuals do not require medical correction of blood pressure, but changes in the life style [1]. The European Society of Cardiology (ESC) guidelines promote moderate physical activity as a Class IA recommendation for the prevention and treatment of cardiovascular disease [7], regular exercise training improves endothelial function in young prehypertensives [1].

It should be noted that, according to the recommendations, exercise for 2-3 hours per week is enough to maintain a healthy lifestyle [8], at the same time professional athletes, depending on the level and training period, exceed the specified threshold by 5-10 times [9]. In such athletes, excessive exercise can be an independent risk factor for heart damage, in particular, development of ventricular and atrial dysfunction [10], arrhythmias and sudden cardiac death [11]. However, in the aspect of prehypertension, the meta-analysis of scientific evidence has shown that there is not a major systematic difference between blood pressure of athletes and non-athletes [12]. But, it is important to note that the cause of elevated blood pressure in athletes may be non-functional overreaching or overtraining syndrome, and, associated with this condition, altered autonomic cardiovascular activity towards parasympathetic inhibition and sympathetic activation, decreased baroreceptor sensitivity [13,14]. It has also been established that athletes with high normal blood pressure (HNBP) values are characterized by increased sizes of the left ventricular wall [15], reduced aortic distensibility [16]. However, there is little data regarding changes in repolarization among professional athletes with prehypertension, especially in comparison with amateur athletes. It was previously shown that repolarization disturbance may have an important role in the development of cardiac changes in athletes and be observed in the number of conditions, such as ventricular hypertrophy, channelopathies, and aortic aneurysm [17, 18]. Therefore, in this study, it has been aimed to compare the ventricular repolarization measures in professional and amateur athletes with HNBP.

Material and methods. Thirty professional and thirty amateur all-around track and field athletes were enrolled in this project from September 2017 to May 2019. Professional athletes were active participants of the national team of Ukraine on track and field athletics, participated in official competitions, their weekly training time in the past six months was more than 10 hours. Amateur athletes did not participate in professional competitions, trained irregularly (depending on life circumstances), had a significantly lower level of physical activity: weekly training time was not less than 2 hours and did not exceed 10 hours.

According to the level of sport activities and the presence of HNBP, all athletes were divided into 4 groups. The first group consisted of professional athletes with normal and optimal blood pressure (NOBP) values (<130/80 mmHg, total of 21 persons), the second group was formed by 9 professional athletes with HNBP (\geq 130/85 mmHg), the following 3rd (17 persons) and 4th (13 persons) groups were composed by amateur athletes with the level of arterial blood pressure up to 130/85 mmHg and higher respectively. All procedures were performed in accordance with the WMA Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants, and the study was approved by the local ethical committee.

The blood pressure (BP) measurements were performed manually by aneroid sphygmomanometer with appropriate cuff size determined from arm circumference measurement according to a standardized protocol for measuring BP in the office [19]. BP was measured at rest three times at each limb with an interval of 1 minute, the average BP value recorded between the last two measurements. If the difference between BP on two limbs were detected, the higher values were taken into account.

Anthropometric and physical studies, questions about complaints, training activity and sports history were conducted to all participants. Indicators presented in Table 2 was obtained by the same researcher via the questionnaire consisting of yes-no questions by verbal selection [20].

Standard 12-lead surface ECG with automatic calculation of indices and visual verification was acquired in a supine position during quiet respiration. To calculate the ECG signs related to the ventricular repolarization (QT, QTp, Tp-Te, S-Tp, S-Te intervals) two-fold augmentation of the ECG voltage was performed with the application of Bazett's formula. Doppler echocardiography was performed to detect E/A value, ventricular ejection fraction, end-diastolic and end-systolic dimensions, interventricular septum thickness, left ventricular mass index and left ventricular posterior wall thickness in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiology.

Statistical analyses were conducted using SPSS 17.0 for Windows software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Standard statistical methods were performed for the calculation of means and SD. The distribution of continuous variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk test. Normally distributed continuous measures were compared with unpaired t-tests, for comparison more than two samples one-way ANOVA-test were utilized. Mann-Whitney U-test and Kruskal-Wallis test were used to compare means of groups of variables not normally distributed. Categorical variables were expressed as percentages and analyzed using the chi-squared test or Fisher's exact test as appropriate. Statistical significance was defined as two-sided $P < 0.05$.

Results and discussion. Subject's demographic and anthropometric characteristics are presented in Table 1. Selected groups did not differ significantly in age, gender distribution, body mass index. However, we noted significant differences in the characteristics of training activity. Persons with HNBP had a higher level of physical activity during training, with a slight predominance in professional athletes (8.33 ± 0.71 points on the

RPE-scale in HNBP professionals and 8.0 ± 1.22 points in HNBP amateurs, $p=0.475$). Professionals HNBP also had the highest percentage of anaerobic work ($p=0.046$). Expectedly, the average values of weekly training activity and time of sports history in groups of professional athletes were higher. Meanwhile, there were no differences between groups of professionals and amateurs.

In Table 2 we are presented the characteristics of sports history of the surveyed athletes, which can significantly affect athletic performance, which may be an important link in overtraining syndrome. It is noteworthy that the differences between the groups were noted by the presence of an increase in the intensity and volume of training load over the last three months in the professional athletes with HNBP. This group was also dominated by the number of individuals who have recently had to increase efforts to perform the standard workload. According to other characteristics, the mean values of professional athletes did not differ from those in other groups, although they had the increasing trend of most parameters.

Whilst analyzing the main electrocardiographic parameters and left ventricular mass index (LVMI) it was found significant increase of the myocardial mass of the left ventricle for professionals (table 3). Thus, while comparing the closest values of the LVMI between professional athletes and amateurs the p-value was 0.032 (between NOBP-professionals and HNBP-amateurs groups), while comparing the Sokolov-Lyon index $p=0.033$ between NOBP-professionals and HNBP-amateurs and $p=0.028$ between NOBP-professionals and HNBP-amateurs groups. It is important to note that LVMI was significantly higher in the HNBP-professionals group compared to NOBP-professionals ($p=0.042$), with no difference of statistical significance for Sokolov-Lyon index. Among the hemodynamic parameters of the study groups, it is worth noting the expected predominance of systolic BP, diastolic BP, mean BP and pulse BP in athletes with high normal blood pressure. In the amateurs with NOBP the heart rate was significantly higher compared to the professionals with HNBP ($p=0.003$) and NOBP ($p<0.001$).

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of athletes

Parametera	Professional athletes		Amateur athletes		P
	NOBP (n=21)	HNBP (n=9)	NOBP (n=17)	HNBP (n=13)	
Age, years	22.76±4.40	23.56±2.07	21.88±3.00	21.31±3.40	0.441
Female distribution, %	10 (48%)	1 (11%)	8 (47%)	4 (31%)	0.217
BMI, kg/m ²	21.27±2.11	24.42±6.19	22.40±4.67	22.67±3.30	0.259
Training time, hours per week	17.14±2.72	17.33±3.16	5.41±2.15 [°]	4.62±2.63 [°]	<0.001
Training intensity, RPE-scale	7.0±1.26	8.33±0.71*	6.65±1.46 [·]	8.0±1.22* [·]	0.003
Years of training	11.52±3.66	11.89±1.83	5.29±1.86 [°]	5.46±2.03 [°]	<0.001
Anaerobic activities on the training, %)	58.33±14.69	74.44±10.14*	56.76±13.22 [·]	59.23±22.16 [°]	0.046

*- $p<0.05$ comparison NOBP vs HNBP in pairs of professional and amateur athletes

[·] - $p<0.05$ comparison NOBP (professional) vs HNBP (amateurs), and HNBP (professionals) and NOBP (amateurs)

[°] - $p<0.05$ comparison NOBP professionals vs amateurs and HNBP professionals vs amateurs

Table 2. Sports history of examined athletes

Parametera	Professional athletes		Amateur athletes		P
	NOBP (n=21)	HNBP (n=9)	NOBP (n=21)	HNBP (n=9)	
Fatigue lasted more than two weeks	2 (9.5%)	3 (33.3%)	2 (11.8%)	2 (15.4%)	0.390
Increase intensity and volume of training in the last 3 months	7 (33.3%)	7 (77.8%)*	5 (29.4%) [·]	3 (23.1%) [°]	0.045
Training monotony	4 (19%)	4 (44.4%)	5 (29.4%)	3 (23.1%)	0.526
Increased frequency of infection in the last 3 months	3 (14.3%)	4 (44.4%)	2 (11.8%)	2 (15.4%)	0.180
Sleep disturbances	3 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (5.9%)	2 (15.4%)	0.683
Increased effort for the same amount of training load	3 (14.3%)	5 (55.6%)*	2 (11.8%) [·]	2 (15.4%) [°]	0.038
Increased sensitivity to coldness or heat	2 (9.5%)	2 (22.2%)	2 (11.8%)	1 (7.7%)	0.737
Impaired joint mobility	7 (33%)	2 (22%)	8 (47%)	4 (31%)	0.602
Chronic diseases of the musculoskeletal system	6 (29%)	1 (11%)	7 (41%)	4 (31%)	0.464

*- $p<0.05$ comparison NOBP vs HNBP in pairs of professional and amateur athletes

[·] - $p<0.05$ comparison NOBP (professionals) vs HNBP (amateurs), and HNBP (professionals) and NOBP (amateurs)

[°] - $p<0.05$ comparison NOBP professionals vs amateurs, and HNBP professionals vs amateurs

Table 3. Comparison of some functional and structural parameters of the cardiovascular system

Parametera	Professional athletes		Amateur athletes		p
	NOBP (n=21)	HNBP n=9)	NOBP (n=21)	HNBP (n=9)	
Heart rate	59.19±6.93	55.33±12.38	69.59±9.17 [◦]	65.31±10.27	0.006
Systolic BP	115.38±6.82	134.78±3.19*	117.06±6.63 [·]	133.23±2.95* [·]	<0.001
Diastolic BP	73.10±6.42	81.44±8.05*	71.47±6.06 [·]	78.68±10.18*	0.004
Mean BP	87.51±5.51	99.22±5.76*	87.65±4.08 [·]	96.82±6.74* [·]	<0.001
Pulse BP	41.81±7.86	53.33±7.76*	48.53±11.96 [◦]	54.62±10.94 [·]	0.002
Sinus bradycardia	12 (57%)	4 (44%)	4 (24%)	4 (31%)	0.170
Arrhythmias	5 (24%)	2 (22%)	3 (18%)	2 (15%)	0.930
Sokolow-Lyon index	27.48±9.33	32.89±8.98	21.0±7.76 [◦]	20.23±9.04 [◦]	0.002
Cornell voltage index	16.86±8.22	16.56±8.35	12.94±5.85	14.38±8.20	0.413
Romhilt-Estes point score system	1.43±1.36	2.22±1.30	0.59±0.94 [◦]	0.46±0.97 [◦]	<0.001
Hubner index	19.0±3.95	21.44±4.64	18.76±2.54	18.69±2.43	0.226
Early repolarization syndrome	6 (28.6%)	4 (44.4%)	3 (17.6%)	2 (15.4%)	0.348
Left ventricular mass index (g/m ²)	82.90±22.23	101.89±22.80*	64.53±14.1 [◦]	66.46±18.1 [◦]	<0.001

*- p<0.05 comparison NOBP vs HNBP in pairs of professional and amateur athletes

· - p<0.05 comparison NOBP (professionals) vs HNBP (amateurs), and HNBP (professionals) and NOBP (amateurs)

◦ - p<0.05 comparison NOBP professionals vs amateurs, and HNBP professionals vs amateurs

Table 4. Transmuraldispersionofrepolarizationmeasuresbetweengroups

Parametera	Professional athletes		Amateur athletes		p
	NOBP (n=21)	HNBP (n=9)	NOBP (n=21)	HNBP (n=9)	
QTc (ms)	395±33.06	409±39.37	396±27.03	394±34.78	0.720
QTpc (ms)	318±25.36	333±29.61	319±21.43	317±26.65	0.962
Tp-Tec (ms)	77±8.94	86±10.94*	77±7.07 [·]	77±8.17 [◦]	0.035
Tp-Tec/QTc	0.194±0.01	0.211±0.01*	0.190±0.01 [·]	0.196±0.01 [◦]	0.001
S-Tpc (ms)	269±22.82	258±26.44	263±17.22	258±34.77	0.605
S-Tec (ms)	345±31.02	344±36.56	340±22.79	336±42.55	0.857

*- p<0.05 comparison NOBP vs HNBP in pairs of professional and amateur athletes

· - p<0.05 comparison NOBP (professionals) vs HNBP (amateurs), and HNBP (professionals) and NOBP (amateurs)

◦ - p<0.05 comparison NOBP professionals vs amateurs, and HNBP professionals vs amateurs

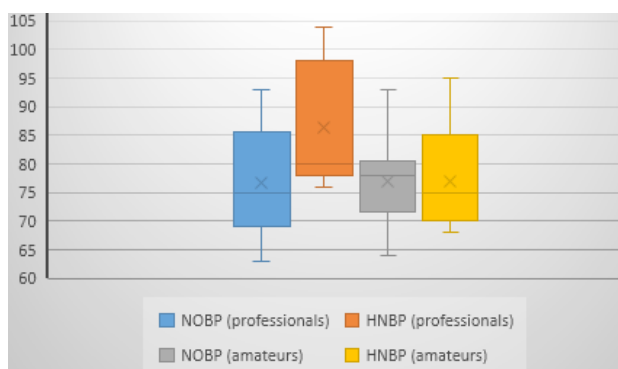


Fig. 1. Distribution of Tp-Tec values in the study groups

Indicators of transmural dispersion of repolarization are presented in Table 4. It should be noted that significant differences were found whilst comparing Tp-Tec and Tp-Tec / QTc scores in the group of high normal blood pressure professional athletes. In particular, whilst comparing the Tp-Tec duration of this group, the following p-values with the other groups were revealed:

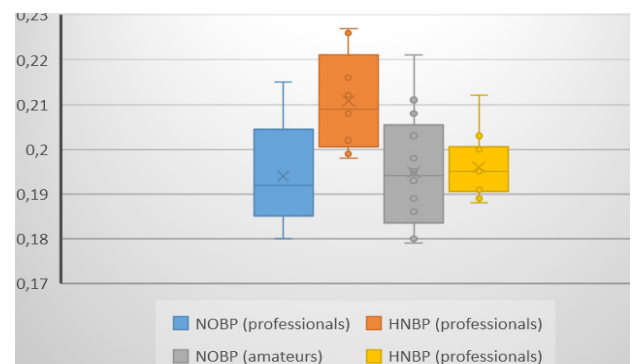


Fig. 2. Distribution of Tp-Tec/QTc values in the study groups

professionals NOBP - 0.026 (U=45), amateurs NOBP - 0.048 (U=39.5), amateurs HNBP - 0.019 (U=23). The distribution of Tp-Tec values is shown in Fig. 1. A more significant difference was observed when comparing Tp-Tec/QTc, p was less than 0.001 with the professionals NOBP and amateurs NOBP group and 0.003 with the amateurs of HNBP group (Fig. 2).

Our studies have shown that in comparison with athletes who spend considerably less time playing sports and professionals with normal (optimal) blood pressure levels, for athletes who participate in professional international competitions the presence of upper normal values of blood pressure is accompanied by a number of features. This group of people was characterized by a higher intensity of exercises on the RPE-scale and the predominance of anaerobic activity in training, besides athletes indicated an increase in the intensity of training in the last three months. Provided that these data can only be regarded as prerequisites for the development of non-functional overreaching (overtraining), then an increase in the effort made to implement for the same amount of training load may be one of the symptoms. We consider fatigue as one of the important factors in the pathogenesis of prehypertension for athletes, since it is known that exceeding the physiological threshold of anaerobic activity can be accompanied by activation of the sympathetic nervous system and the development of an increase in blood pressure (overtraining). Accordingly, in our opinion, the increase in blood pressure for amateur athletes has a slightly different nature and is not associated with the development of non-functional overreaching or overtraining.

For professional athletes with upper normal values of blood pressure, the revealed features of cardiac activity may also be associated with the development of prehypertension. Above all, it is worth noting that in the group of professionals with HNBP, the indices of Sokolow–Lyon and Romhilt–Estes criteria as well as the mass of the left ventricular myocardium were significantly higher. This feature of the “athlete’s heart” should be taken into account when assessing the health status of professional athletes with upper normal values of blood pressure.

We have also calculated indicators that characterize electric systole and transmural dispersion of repolarization. To date, not many predictors of the development of tachyarrhythmias are known, lengthening/shortening of QT, expansion of TpTe, and also an increase in the ratio of TpTe/QT play an important role among them. Elongation transmural dispersion of repolarization wave may contribute to the maintenance of re-entry and reduce the effectiveness of defibrillation [21,22]. We have indicated that professional athletes with upper normal values of blood pressure have an extension of the TpTe interval compared to other groups of athletes, the average value of this indicator comprised 86 ± 10.94 ms, which, however, was below the dangerous level of >100 ms. This group of people also showed an increase in the ratio of TpTe/QT values ($p=0.001$) in the absence of a significant difference in S-Tpc intervals ($p=0.605$). These changes indicate an increase in transmural dispersion of repolarization with the development of left ventricular remodeling of professional athletes with upper normal values of blood pressure. In order to establish a connection between the revealed features of repolarization and non-functional overreaching/overtraining and altered autonomic cardiovascular activity with sympathetic activation syndrome, other pathogenesis features, their clinical and prognostic value, further examinations are required.

Conclusions. An increase in blood pressure to upper values within the normal range for professional athletes can be additionally due to the characteristics of sports activities with a predominance of intense loads, more frequent development of symptoms of non-functional overreaching/overtraining. This is accompanied by an increase in left ventricular myocardial mass, the development of ECG symptoms of myocardial remodeling with an extension of transmural dispersion of repolarization. Further examinations are required for more accurate identification of these symptoms.

REFERENCES

1. Darren T. Beck, Darren P. Casey, Jeffrey S. Martin, Blaze D. Emerson, and Randy W. Braith. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives // *Exp Biol Med* (Maywood). – 2013. – 238 (4): 433-441.
2. Charles Faselis, Michael Doumas, John Peter Kokkinos, Demosthenes Panagiotakos, Raya Kheirbek et al. Exercise Capacity and Progression From Prehypertension to Hypertension // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, №2: 333-338.
3. John N. Booth, Jiexiang Li, Lu Zhang, Liwei Chen, Paul Muntner, Brent Egan. Trends in Prehypertension and Hypertension risk factors in US adults: 1999–2012 // *Hypertension*. – 2017. – Vol 70 (2): 275-284.
4. Esteghamati A., Etemad K., Koohpayehzadeh J., Abbasi M., Meysamie A. et al. Awareness, Treatment and Control of Prehypertension and Hypertension among Adults in Iran // *Arch. Iran Med.* – 2016. – Vol. 19 (7): 456-464.
5. Hu L., Huang X., You C., Li J., Hong K. et al. Prevalence and Risk Factors of Prehypertension and Hypertension in Southern China // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (1): e0170238.
6. Ishikawa Y., Ishikawa J., Ishikawa S., Kario K., Kajii E. Progression from prehypertension to hypertension and risk of cardiovascular disease // *J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 27 (1): 8-13.
7. Niebauer J., Börjesson M., Carre F., Caselli S., Palatini P. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (40): 3664-3671.
8. Schnohr P., O’Keefe J.H., Marott J.L., Lange P., Jensen J.B. Dose of Jogging and Long-Term Mortality: The Copenhagen City Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65(5):411-419.
9. Sharma S., Merghani A., Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36(23):1445-1453.
10. Carbone A., D’Andrea A., Riegler L., Scarafilo R., Pezzullo E. et al. Cardiac damage in athlete’s heart: When the “super-normal” heart fails! // *World J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 9 (6): 470-480.
11. Montagnana M., Lippi G., Franchini M., Banfi G., Guidi G.C. Sudden cardiac death in young athletes // *Intern. Med.* – 2008. – Vol. 47(15): 1373-1378.
12. Berge H.M., Isern C.B., Berge E. Blood pressure and hypertension in athletes: a systematic review // *Br. J. Sports Med.* – 2015. – Vol. 49 (11): 716-723.
13. Baumert M., Brechtel L., Lock J., Hermsdorf M., Wolff R. Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes // *Clin. J. Sport Med.* – 2006. – Vol. 16 (5): 412-417.
14. Kreher J.B. Diagnosis and prevention of overtraining syndrome: an opinion on education strategies // *Open Access J. Sports Med.* – 2016. – Vol. 7: 115-122.
15. Małek Ł.A., Czajkowska A., Mróz A., Witek K., Barczuk-Fałęcka M. et al. Left ventricular hypertrophy in middle-aged endurance athletes: is it blood pressure related? // *Blood Press Monit.* – 2019. – Vol. 24 (3):110-113.
16. Ennis I.L., Pinilla O.A., Escudero E.M. Early cardiovascular changes in young people with normal and normal-high blood pressure // *Hipertens. Riesgo Vasc.* – 2016. – Vol. 33(3): 86-92.
17. Panhuyzen-Goedkoop N.M., Jorstad H.T., J.L.R.M. Smeets. A new consensus document on electrocardiographic interpreta-

tion in athletes: does it help to prevent sudden cardiac death in athletes // Netherlands Heart Journal. - 2018. - Vol. 26: 127-132.

18. Boduroglu Y., Son O. Assessment of Tp-Te Interval and Tp-Te/QT Ratio in Patients with Aortic Aneurysm // Open Access Maced. J. Med. Sci. - 2019. - Vol. 7(6): 943-948.

19. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A. et al. ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension // Blood Press. - 2014. - Vol. 23: 3-16.

20. Jagim A.R., Jones M.T., Wright G.A., St Antoine C., Kovacs A. et al. The acute effects of multi-ingredient pre-workout ingestion on strength performance, lower body power, and anaerobic capacity // J. Int. Soc. Sports. Nutr. - 2016. - Vol. 13: 11.

21. Ragesh P., Kyndaron R., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Hattenhauer J. Prolonged Tpeak to Tend Interval on the Resting Electrocardiogram Is Associated with Increased Risk of Sudden Cardiac Death // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. - 2011. - Vol. 4 (4): 441-447.

22. Barbhaiya C., Po J.R., Hanon S., Schweitzer P. Tpeak - Tend and Tpeak - Tend/QT ratio as markers of ventricular arrhythmia risk in cardiac resynchronization therapy patients // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2013. - Vol. 36 (1): 103-108.

SUMMARY

VENTRICULAR REPOLARIZATION MEASURES IN PROFESSIONAL AND AMATEUR ATHLETES WITH HIGH NORMAL ARTERIAL PRESSURE

¹Brizhatyi A., ²Ataman Y., ¹Brizhataia I., ¹Korzh V., ¹Zharkova A., ³Moiseenko I., ¹Ovechkin D.

¹Sumy State University; ²Scientific and Methodological Center for Sports Medicine; ³University Clinic, Ukraine

There is merely little data regarding changes in repolarization among professional athletes with prehypertension, especially in comparison with amateur athletes. It was previously shown that disturbances of repolarization may have an important role in the development of cardiac changes in athletes and be observed in a number of conditions, such as ventricular hypertrophy, channelopathies, and aortic aneurysm. Therefore, in this study, it has been aimed to compare the ventricular repolarization measures in professional and amateur athletes with high normal arterial pressure. Thirty professional and thirty amateur all-around track and field athletes were enrolled in this project. According to the level of sport activities and the presence of HNBP, all athletes were divided into 4 groups. The first group consisted of professional athletes with normal and optimal blood pressure (NOBP) values (<130/80 mmHg, total of 21 persons), the second group was formed by 9 professional athletes with HNBP ($\geq 130/85$ mmHg), the following 3rd (17 persons) and 4th (13 persons) groups were composed by amateur athletes with the level of arterial blood pressure up to 130/85 mmHg and higher respectively.

We have indicated that professional athletes with upper normal values of blood pressure have an extension of the TpTe interval compared to other groups of athletes, the average value of this indicator comprised 86 ± 10.94 ms, which, however, was below the dangerous level of >100 ms. This group of people also showed an increase in the ratio of TpTe/QT values ($p=0.001$) in the absence of a significant difference

in S-Tpc intervals ($p=0.605$). These changes indicate an increase in transmural dispersion of repolarization with the development of left ventricular remodeling of professional athletes with upper normal values of blood pressure. In order to establish a connection between the revealed features of repolarization and non-functional overreaching/overtraining and altered autonomic cardiovascular activity with sympathetic activation syndrome, other pathogenesis features, their clinical and prognostic value, further examinations are required.

Keywords: professional athletes, amateur athletes, repolarization, cardiac changes, prehypertension

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ И НЕПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

¹Брижатый А.В., ²Атаман Ю.А., ¹Брижатая И.А., ¹Корж В.А., ¹Жаркова А.В., ³Моисеенко И.О., ¹Овечкин Д.В.

¹Сумский государственный университет; ²Научно-методический центр спортивной медицины; ³Университетская клиника, Украина

Целью исследования явилось сравнение показателей реполяризации желудочков профессиональных спортсменов и любителей с высоким нормальным артериальным давлением. В исследование включено 30 профессиональных легкоатлетов и 30 любителей. В зависимости от уровня спортивной деятельности и наличия высокого нормального уровня артериального давления спортсмены разделены на 4 группы: I группа ($n=21$) - профессиональные спортсмены с нормальным и оптимальным значением артериального давления (ниже 130/80 мм рт. ст.), II группа ($n=9$) - профессиональные спортсмены с высоким нормальным артериальным давлением (130-139/85-89 мм рт. ст.), в III ($n=17$) и IV ($n=13$) группы вошли спортсмены-любители с уровнем артериального давления до 130/85 мм рт. ст. и выше, соответственно.

В результате исследования установлено, что у профессиональных спортсменов с высоким нормальным значением артериального давления зарегистрировано увеличение интервала TpTe в сравнении с другими группами; среднее значение показателя - 86 ± 10.94 мс, что, было ниже опасного уровня (100 мс). Эта группа спортсменов продемонстрировала увеличение соотношения TpTe/QT ($p=0.001$) при отсутствии существенной разницы в интервалах S-Tpc ($p=0.605$). Приведенные изменения указывают на увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации с развитием ремоделирования левого желудочка у профессиональных спортсменов с прегипертензией. Для установления связей между выявленными нарушениями реполяризации и нефункциональным перенапряжением/перетренированностью и измененной вегетативной сердечно-сосудистой активностью, а также другими особенностями патогенеза, их клинического и прогностического значения, необходимо продолжить исследования в этом направлении.

რეზიუმე

პარკუჭების რეპლარიზაციის მდგომარეობის შედარებითი ანალიზი პროფესიონალ და არაპროფესიონალ სპორტსმენებში არტერიული წნევის მომატებული მაჩვენებლებით ნორმაში

¹ა. ბრიჯატი, ²იუ. ატამანი, ¹ი. ბრიჯატაია, ¹ვ. კორუი,
¹ა. ჟარკოვა, ³ი. მოისეენკო, ¹დ. ოვეჩკინი

¹სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²სპორტული მედიცინის სამეცნიერო-მეთოდური ცენტრი; ³საუნივერსიტეტო კლინიკა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პარკუჭების რეპლარიზაციის მაჩვენებლების შედარება პროფესიონალ და მოყვარულ სპორტსმენებში არტერიული წნევის მომატებული მაჩვენებლებით ნორმაში. კვლევაში ჩართული იყო 30 პროფესიონალი და 30 მოყვარული მძლეოსანი. სპორტული აქტივობის და მაღალი არტერიული წნევის დონის არსებობის მიხედვით სპორტსმენები დაიყო 4 ჯგუფად: I ჯგუფი (n=21) – პროფესიონალი სპორტსმენები არტერიული წნევის ნორმალური და ოპტიმალური მაჩვენებლებით (130/80

mmHg-ზე ნაკლები), II ჯგუფი (n=9) – პროფესიონალი სპორტსმენები არტერიული წნევის მომატებული მაჩვენებლებით (130-139/85-89 mmHg), III (n=17) და IV (n=13) ჯგუფებში შევიდნენ მოყვარული სპორტსმენები არტერიული წნევის მაჩვენებლებით, შესაბამისად, 130/85 mmHg და მეტი.

კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ პროფესიონალ სპორტსმენებში არტერიული წნევის მომატებული მაჩვენებლებით ნორმაში აღინიშნება T_pT_e ინტერვალის გახანგრძლივება, სხვა ჯგუფებთან შედარებით; საშუალო მაჩვენებელი 86±10.94 მწმ-ია, რაც საშიშ დონეზე (100 მწმ) ნაკლებია. სპორტსმენების ამ ჯგუფში აღინიშნა თანაფარდობის T_pT_e/QT (p=0.001) მომატება S-T_{pc} (p=0.605) ინტერვალის მნიშვნელოვანი განსხვავების არარსებობის ფონზე. აღნიშნული ცვლილებები მიუთითებს რეპლარიზაციის ტრანსმურული დისპერსიის მატებაზე მარცხენა პარკუჭის რემოდელირების განვითარებით, პროფესიონალ სპორტსმენებში პრეპიპერტენზიით. რეპლარიზაციის გამოვლენილ დარღვევებს, არაფუნქციურ გადაძაბვას და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის შეცვლილ აქტივობას, ასევე, პათოგენეზის სხვა თავისებურებებს მათ კლინიკურ და პროგნოზულ მნიშვნელობებს შორის კავშირის დადგენისათვის მიზანშეწონილია კვლევების გაგრძელება ამ მიმართულებით.

PRIMORDIAL FORMS OF PEYER'S PATCHES DEVELOPED IN ALBINO RATS' SMALL INTESTINE AFTER ADMINISTRATION OF BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTIC

¹Hryn V., ¹Kostylenko Yu., ²Dubin S., ¹Bilash V.

*Ukrainian Medical Stomatological Academy; ¹Department of Human Anatomy,
²Department of Medical Biology, Poltava, Ukraine*

Interestingly, some papers report about a decrease in the amount of aggregated lymphoid nodules (Peyer's patches) in the intestine of experimental animals in experimental modeling of dysbacteriosis associated with antibiotics [5,15,18,22,24] that contradicts the findings of previous studies conducted by the author. In the previously published papers the author stated that after a course of oral administration of clarithromycin to albino rats, the localization and total amount of Peyer's patches in the small intestine remained unchanged, whereas its total area increased more than twice. It has been shown that proliferation of structured lymphoid tissue into the small intestine mucosa was caused by the appearance of new generations of lymphoid nodules in Peyer's patches, which underwent intermediate stages in the form of small and medium-sized formations from their origination to definitive forms (large-sized lymphoid nodules). Based on this, it was postulated that the genetically programmed total amount of Peyer's patches in the small intestine of mature albino rats was constant, while the number of lymphoid nodules of different generation in them varied, depending on the situational state of intestinal microbiocenosis. However, it was evident that this situation was not comprehensive, since during the study it was completely unexpectedly found that under the influence of antibiotic in the small intes-

tine mucosa, in some cases, primordial newly formed, additional aggregated lymphoid nodules appeared.

The present paper was aimed at the detection and study of the primordial forms of Peyer's patches developed in the small intestine of albino rats after administration of clarithromycin.

Material and methods. 30 mature albino male rats weighted 200,0±20,0 g were involved into the experiment. Before the experiment, all animals were kept in standard conditions of the experimental biological clinic (vivarium) at the Ukrainian Medical Stomatological Academy in compliance with the regulations on keeping experimental animals, adopted by the European Parliament and Council Directive (2010/63 / EU), the Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine as of 01.03.2012, No. 249 "On approval of the procedure for conducting tests, experiments on animals by research institutions" and "General ethical principles of experiments on animals", adopted by the V National Congress on Bioethics (Kiev, 2013), (Minutes No. 155 as of 26.04.2017 of meeting the Commission on Biomedical Ethics at Ukrainian Medical Stomatological Academy) [12,13,17].

For oral administration of a broad-spectrum antibiotic, namely, clarithromycin (500 mg, tablets) to rodents [1,8,11], a natu-

ral, physiological method was used to exclude stressful effects on them. Antibiotic was administered to the rodents as a supplement to their food during their two-meals-a-day feeding (morning and evening), which corresponds to the housing conditions in the vivarium. However, coarse food nutrients, commonly used in animal diet, were replaced by more high-calorie foods, which include stale bread, absorbing clarithromycin solution. The dose of the latter was calculated based on the data from the veterinary directory, according to which the dosage of clarithromycin for rats is 10 mg/kg [6].

On such a diet, the rodents were for 10 days. It should be noted that during and at the end of administration of the antibiotic as a supplement to high-calorie foods for experimental animals, no signs indicating the development of intestinal disorder in the form of diarrhea were noted.

Upon the experiment and after vivisection, which was carried out by an overdose of thiopental anesthesia (75 mg/kg of animal body weight intramuscularly in the upper third of the thigh of the hind paw) [2] in compliance with the procedure and requirements for conduct of experiments on animals, the abdominal cavity was dissected with subsequent washing of its entire content with saline and embedment of whole carcasses into 10% formalin solution. After washing in the running water, the rodents' gastrointestinal tract was exam-

ined and sections of the small intestine, containing Peyer's patches, were selectively excised in its proximal, medial and distal parts. After their embedment into paraffin, serial histological sections of 4 μ m thick (Microm HM 325) were obtained and stained with hematoxylin-eosin. Their study and documentation was carried out using the "Konus" light microscope equipped with the Sigeta DCM-900 9.0MP digital microphoto attachment and the Biorex 3 program (serial number 5604) adapted for these studies. The morphometric characteristics of the tissue structures of the corresponding specimens were obtained using a system of visual analysis of histological specimens, as well as using the Sigeta X 1 mm/100 Div.x0.01mm stage micrometer, the scale of which (equal to 1 mm, where a small step corresponds to 10 μ m) was applied to the corresponding microimage obtained in the same magnification.

Results and discussion. In the process of studying serial paraffin sections, quite unexpectedly (in the distal part of the small intestine), mucosal formations were found next to the Peyer's patches, which attracted attention with their atypical shape. On histological sections, at small magnification of the light microscope, they looked like a series of alternating, closely spaced and different in size, domed evaginations of the mucous membrane (Fig. 1 A).

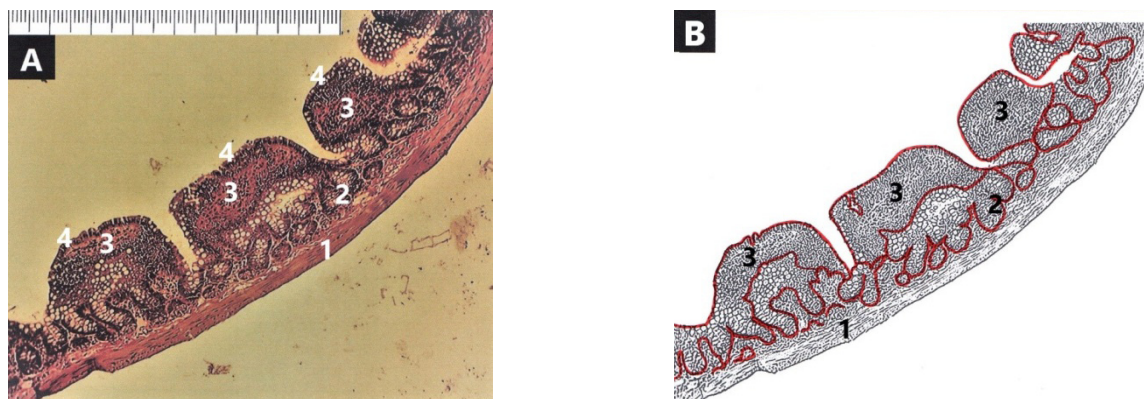


Fig. 1 (A, B). Primordia of the lymphoid nodules in the newly formed Peyer's patch of the small intestine of albino rats after administration of clarithromycin. Paraffin section; H&E stain; lens 40 \times magnification. A – initial microimage and B – overlaying graphic presentation showing continues relationship between the covering epithelium and the epithelial wall of the intestinal crypts. The smallest step of the scale is equal 10 μ m.
1 – muscular tunic; 2 – intestinal crypts; 3 – connective tissue base of the primordial lymphoid nodules;
4 – intestinal epithelium (future lymphoid-associated epithelium)

It is noteworthy that these structures were surrounded by regular intestinal villi, the most marginal of which were a kind of intermediate form. This suggests that the domed evaginations of the mucous membrane of the small intestine of the experimental animals, shown in the microimage, resulted from the transformation of typical intestinal villi, which tend to proliferation and subsequent conversion into lymphoid nodules, which in turn initiated the formation of new Peyer's patches.

The validity of the above interpretation is confirmed by the findings of studies of some authors on embryonic development of aggregated lymphoid nodules [7,9,16].

Microimage presented in Fig. 1A clearly demonstrates that each primordial lymphoid nodule is a protrusion of the lamina propria of the mucous membrane (lined with a layer of intestinal epithelium) with short intestinal crypts, embedded in it from the side of the muscular tunic, the most marginal of which are opened directly into fissured spaces, separating the embryonic nodules. Notably, a strong relationship (throughout the complex topological extension) between the covering intestinal epithe-

lium of the lymphoid primordia and the lining epithelium of the crypts that form their walls has been noted. To illustrate this, we made a simplified graphical interpretation of the same microimage (Fig. 1B). A continuous red line shows the topological conversion of the covering intestinal epithelium into the epithelium of the walls of intestinal crypts, which demonstrates a morphogenetic generality between them. Consequently, it has been clarified that the germinal zone in the process of regeneration of the entire intestinal epithelium of Peyer's patches is the bottom parts of the intestinal crypts, which are commonly considered to be short epithelial tubes, blindly ending at the muscular layer of mucous membrane [3,19]. Apparently, they are represented as the short lateral branches from the entire network of epithelial tubes spread in the plane of the base of the mucous membrane. To some extent, Figure 1 B can demonstrate the principle of organization of intestinal crypts. Large magnification clearly demonstrates that intestinal crypts, the walls of which are formed mainly by a layer of goblet cells, are conjoined into single cistern and localize in the basal part of each primordial nodule (Fig. 2).

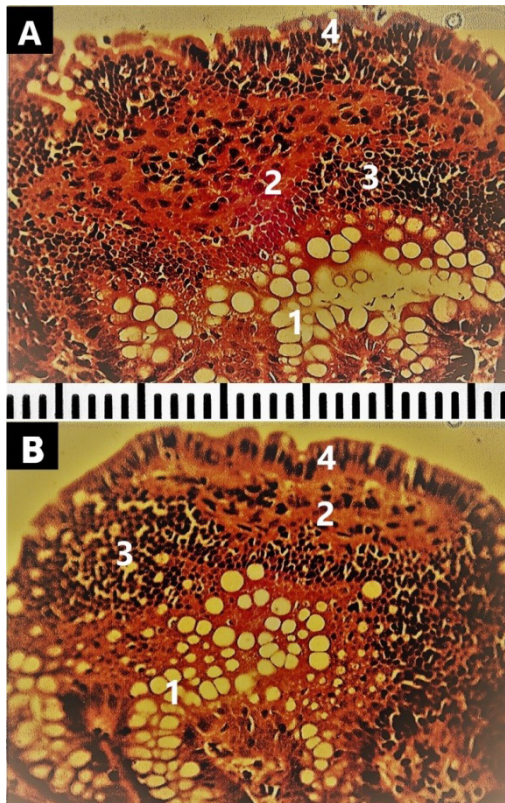


Fig. 2 (A, B). Microscopic structure of two primordia of lymphoid nodules (lens $40\times$ magnification). The smallest step of the scale is equal $10\ \mu\text{m}$.

1 – goblet cells in the epithelial wall of intestinal crypts; 2 – connective tissue base; 3 – lymphocytic infiltration; 4 – intestinal covering epithelium (future lymphoid-associated epithelium)

At the same time, separate short branches depart from their common cistern, some of which open with orifices on the lateral part of the luminal (apical) surface of the primordial lymphoid nodule, while the others are joined with fissured space between the adjacent nodules, which is typical for the general plan of the structure of definitive lymphoid nodules of Peyer's patches of the small intestine of albino rats [23].

The latter microimages (Fig. 2) also demonstrate a whole series of the formations characteristic of their structure. Thus, for example, the major part of the connective tissue of the lamina propria of the mucous membrane rises on the top of the above crypt formations, with the presence of blood microvasculature and various cellular elements, among which lymphocytes predominate. It is noteworthy that the predominant zone of concentration of the latter is the peripheral (lateral) zones of the dome parts of the primordial lymphoid nodules. It is known that these zones in mature Peyer's patches are the site of a settled concentration of T-lymphocytes (T-dependent zones) [10]. Morphologically, it can be the beginning of the process of colonization (first wave) of new developing Peyer's patches by lymphocytic elements, after which, according to the publications, lymphocytes migrate to their covering epithelium [4, 20]. In addition, microimages (Fig. 2) show that such populations of lymphocytic elements are concentrated directly in the subepithelial layer, in the medium of which there are isolated cells containing several cell units, among which both lymphocytes and macrophages are noted. Notably, these immunocompetent cells are interrelated with the simple intestinal epithelium of the primordial lymphoid nod-

ules, which acquires an uneven, pitted surface, characteristic of the so-called follicle-associated epithelium of mature Peyer's patches.

Conclusion. Thus, all of the above proves by evidence that the formations of the mucous membrane of the small intestine of the mature albino rats, involved in the experiment, are the newly developed (primordial forms) of Peyer's patches, the appearance of which can be explained by only one factor, namely, impaired microbiocenosis in the small intestine under the influence of a broad-spectrum antibacterial drug, clarithromycin, which has immunotropic effect according to the publications [1,14,21]. Consequently, administration of clarithromycin for 10 days causes not only a significant increase (more than twice) the amount of the existed (stationary in terms of localization and quantity) Peyer's patches, but also the appearance of entirely newly formed additional aggregated lymphoid nodules in the mucous membrane.

The findings of the study have shown that the latter were formed as a result of morphogenetic transformation (proliferative expansion) of intestinal villi on the pre-formed base of intestinal crypts. We hypothesize that in the Peyer's patches a continuous (in the topological space of the mucous membrane) morphogenetic relationship exists between the epithelium, openly contacted with the contents of the intestine, and the epithelium of the intestinal crypt, hidden in the thickness of the mucous membrane, which is a source of regeneration and proliferation of all types of enterocytes.

REFERENCES

1. Антибиотики и антимикробная терапия. Antibiotic.ru. [Электронный ресурс]. <http://www.antibiotic.ru/books>
2. Васютина МЛ, Смирнова СВ. Сравнительный анализ препаратов, используемых для общей анестезии у крыс. // Вестник новгородского государственного университета. 2015;86(1):41-43.
3. Гринь ВГ, Костиленко ЮП. Структурная организация кишечных крипт пейеровых бляшек тонкой кишки белых крыс. // Т Морфология Morphologia. 2019;13(3):32-39. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.32-39>
4. Гринь ВГ. Загальний принцип будови лімфоїдних вузликів у складі пейерових бляшок тонкої кишки білих щурів. // Вісник проблем біології і медицини. 2019;2,2(151):200-204. DOI:10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-200-204
5. Громова ЛВ, Борщев ЮЮ, Ермоленко ЕИ, Грефнер НМ, Алексеева АС, Воейкова АВ, Груздков АА. Действие антимикробных препаратов на кишечные пищеварительные ферменты у крыс. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2012;3:161-170.
6. Исмаилова АФ, Чудов ИВ. Масса, мера дозирования лекарственных средств. // Ветеринарная и клиническая фармакология, токсикология. Уфа. 2011:20.
7. Карпачева ИГ, Галеева ЭН. Анатомо-функциональная характеристика лимфоидной системы и ее становление в пренатальном онтогенезе. // Современные проблемы науки и образования. 2017;2:83.
8. Макаренко ИЕ, Авдеева ОИ, Ванатиев ГВ, Рыбакова АВ, Ходько СВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным. // Международный вестник ветеринарии. 2013;3:78-84. <https://spbgavm.ru/wp-content/uploads/2017/11/Международный-вестник-№-3-2013.pdf>
9. Минина ТЛ, Хлыстова ЗС. Эмбриональное развитие групповых лимфоидных узлов (Пейеровых бляшек) подвздошной кишки человека. // Архив анат., гистол. и эмбриол. 1991;100(6):66-69.

10. Морозова ОМ. Мікроскопічна будова пейерових пляшок тонкої кишки інтактних щурів різних порід. // Український морфологічний альманах. 2014;12(1):117-122.
11. Пиминов АФ, Кузнецова ВМ, Супрун ЕВ. Антибиоти-кассоциированная диарея. Pharmacy online.ua. 2012;38(859). [Electronic resource]. <https://www.apteka.ua/article/163162>
12. Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. Офіційний вісник України. 2012;24:82. Стаття 924, код акта 60909/2012 [Електронний ресурс]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12>
13. Рыбакова АВ, Макарова МН, Кухаренко АЕ, Вичаре АС, Рюффер Ф. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018;8(4):207-217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>
14. Хомяк НВ, Опрышко ВИ, Коваленко ЕЮ. Кларитромицин: одна из первых позиций в ряду макролидов (обзор). // Проблемы экологии и медицины. 2008;12(5-6):52-63.
15. Bilash SM. Morphometric characteristics of pyloric gastric glands at experimental acute gastritis and after administration of 'platex-placental' medication on the background of experimental acute gastritis. // Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2013;1(23):84-90.
16. China AM, Hill DR, Aurorac M, Spence JR. Morphogenesis and maturation of the embryonic and postnatal Intestine. // Seminars in Cell and Developmental Biology. 2017;66:81-93. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.01.011
17. European Parliament and of the Council. On the protection of animals used for scientific purposes. Directive 2010/63/EU (sept. 22, 2010). // Official Journal of the European Union. 2010;53:276:33-79. doi:10.3000/17252555.L_2010.276.eng.
18. Hosseini JN, Shahabi SH. Gut Microbiota, Dysbiosis and Immune System; A Brief Review. // International Journal of Research in Applied and Basic Medical Sciences. 2019;5(2):77-81.
19. Hryn VH, Kostylenko YuP, Bilash VP, Ryabushko OB. Microscopic structure of albino rats' small intestine. // Wiadomosci Lekarskie. 2019;72,5,(1):733-738. PMID: 31175762
20. Hryn VH. Planimetric correlations between Peyer's patches and the area of small intestine of white rats. // Reports of morphology. 2018;2(24):66-72. DOI:[https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24\(2\)-10](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24(2)-10)
21. Khomenkov V, Akhmatova N, Masgutova S, Shubina I, Akhmatov E, Sorokina E, Korovkina E, Kostinov M. Immunological Effects of Masgutova Neurosensorimotor Reflex Integration in Children with Recurrent Obstructive Bronchitis. // International Journal of Neurorehabilitation. 2015;2:166-175. doi:10.4172/2376-0281.1000166
22. Levy M, Kolodziejczyk A, Thaïss C, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. // Nature Reviews Immunology. 2017;17(4):219-232. doi:10.1038/nri.2017.7.
23. Phillips SM, Escobar MR. The Reticuloendothelial System: A Comprehensive Treatise. // Hypersensitivity. Springer Science & Business Media. 2013;Volume 9.
24. Yaguchi Y, Fukatsu K, Tomoyuki M, Maeshima Y, Ikezawa F, Omata J, Ueno C, Okamoto K, Hara E, Ichikura T, Hiraide H, Mochizuki H, Touger-Decker R. Influences of Long-Term Antibiotic Administration on Peyer's Patch Lymphocytes and Mucosal Immunoglobulin A Levels in a Mouse Model. // JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2006;30(5):395-399. <https://doi.org/10.1177/0148607106030005395>

SUMMARY

PRIMORDIAL FORMS OF PEYER'S PATCHES DEVELOPED IN ALBINO RATS' SMALL INTESTINE AFTER ADMINISTRATION OF BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTIC

¹Hryn V., ¹Kostylenko Yu., ²Dubinina S., ¹Bilash V.

Ukrainian Medical Stomatological Academy; ¹Department of Human Anatomy, ²Department of Medical Biology, Poltava, Ukraine

Experimental modeling of dysbacterioses associated with antibiotics is an urgent issue of morphological studies. The present paper was aimed at the detection and study of the primordial forms of Peyer's patches developed in the small intestine of albino rats after administration of clarithromycin. 30 mature albino male rats weighing 200.0 ± 20.0 g were involved into the experiment. Antibiotic was administered to the rodents as a supplement to food during their two-meals-a-day feeding. Areas of the small intestine with Peyer's patches have been studied. Serial paraffin sections have been analyzed using the "Konus" light microscope. Morphometric characteristics of the tissue structures were obtained using the Sigeta X 1 mm / 100 Div. x0.01mm stage micrometer. Administration of clarithromycin caused a significant increase in the amount of Peyer's patches, the appearance in the mucous membrane of newly formed aggregated lymphoid nodules, being the primordial forms of Peyer's patches, the appearance of which can be explained by only one factor, namely, impaired microbiocenosis in the small intestine under the influence of the broad-spectrum antibacterial drug, clarithromycin, which has immunotropic effect.

Keywords: albino rats, clarithromycin, small intestine, Peyer's patches, primordial forms.

РЕЗЮМЕ

ЗАЧАТОЧНЫЕ ФОРМЫ ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В ТОНКОЙ КИШКЕ БЕЛЫХ КРЫС, ПОСЛЕ КУРСОВОГО ПРИЕМА АНТИБИОТИКА ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

¹Гринь В.Г., ¹Костиленко Ю.П., ²Дубинина С.И., ¹Билаш В.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, ¹департамент анатомии человека; ²департамент медицинской биологии, Полтава, Украина

Экспериментальное моделирование дисбактериозов, ассоциированных с антибиотиками, является актуальной проблемой морфологических исследований.

Целью исследования явилось определение зачаточных форм пейеровых бляшек, образующихся в тонкой кишке белых крыс после курсового приема кларитромицина.

В эксперименте задействованы 30 белых крыс-самцов репродуктивного возраста, массой $200,0 \pm 20,0$ грамм. Прием антибиотика животными с пищей производился в режиме двухразового их кормления в сутки. Материалом для изучения служили участки тонкой кишки с пейеровыми бляшками. Изучали серийные парафиновые срезы под световым микроскопом «Konus» (Италия). Морфометрические характеристики тканевых структур получали посредством

объект-микрометра Sigeta X 1 мм/100 Div.x0.01мм. Выявлено, что при курсовом приеме кларитромицина происходит значительное увеличение площади пейеровых бляшек, появление в слизистой оболочке новых групповых лимфоидных узелков, являющихся зачаточными формами пейеровых

бляшек, появление которых можно объяснить только одним фактором – нарушением микробиотоза в тонкой кишке под влиянием антибактериального препарата широкого спектра действия – кларитромицина, обладающего иммунотропным действием.

რეზიუმე

პეიერის ფოლაკების ჩანასახოვანი ფორმები, წარმოქმნილი თეთრი ვირთაგვების წვრილ ნაწლავში, ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკის კურსის მიღების შემდგომ

¹ვ.გინი, ¹ი.უ.კოსტილენკო, ²ს.დუბინინი, ¹ვ.ბილაში

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, ¹ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტი; ²სამედიცინო ბიოლოგიის დეპარტამენტი, პოლტავა, უკრაინა

ანტიბიოტიკებთან ასოცირებული დისბაქტერიოზის ექსპერიმენტული მოდელირება მორფოლოგიური კვლევების აქტუალური საკითხია. წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პეიერის ფოლაკების ჩანასახოვანი ფორმების გამოვლენა, რომელიც თეთრი ვირთაგვების წვრილ ნაწლავში წარმოიქმნა კლარიტრომიცინის კურსის მიღების შემდეგ.

ექსპერიმენტში ჩართული იყო 30 მამრი, რეპროდუქციული ასაკის, 200,0±20,0 გრ მასის თეთრი ვირთაგვა. ცხოველები ანტიბიოტიკს საკვებთან ერთად იღებდნენ დღეში ორჯერ. კვლევის მასალას წარმოადგენდა წვრილი ნაწლავის ფრაგმენტები პეიერის ფოლაკებით. პარაფინის ანათლების ჭრილები

შესწავლილია სინათლის მიკროსკოპით «Konus» (იტალია). ქსოვილოვანი სტრუქტურების მორფომეტრიული მანევრებლები მიღებოდა ობიექტ-მიკრომეტრის Sigeta X 1 მმ/100 Div.x0.01მმ საშუალებით. დადგინდა, რომ კლარიტრომიცინის კურსის მიღების შემდეგ პეიერის ფოლაკების ფართობი მნიშვნელოვნად იზრდება, ლორწოვან გარსში ჩნდება ლიმფოიდური კვანძების ახალი დაჯგუფებები, რაც პეიერის ფოლაკების ჩანასახოვან ფორმას წარმოადგენს. მათი გაჩენა შეიძლება აიხსნას მხოლოდ ერთი გარემოებით – წვრილ ნაწლავში მიკრობიოცენოზის დარღვევით იმუნოტროპული ეფექტის და მოქმედების ფართო სპექტრის მქონე ანტიბაქტერიული პრეპარატის – კლარიტრომიცინის გავლენით.

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С УЧЁТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

¹Кобешавидзе Н.Д., ²Чиквиладзе Д.П., ²Гаччиладзе Х.Э., ²Микеладзе М.Л.

¹ООО «Имедис Клиника», Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии, Грузия

Преждевременные роды - один из основных факторов, способствующих перинатальной заболеваемости и смертности, неблагоприятная статистика которых прогнозируема с учётом ежегодного деторождения около 13 миллионов недоношенных младенцев. Стремление к минимизации преждевременных родов и осложнений пуэрперия инфекционно-воспалительного генеза при досрочном родоразрешении неотделимо от анализа вопросов стандартизации показаний к назначению противомикробных средств и нормализации микроэкологии, тактики ведения угрожающих преждевременным родам и управления родовым актом. Отправной точкой в определении «конца эры антибиотиков» стал Саммит глав стран «большой восьмерки» в Санкт-Петербурге (2007), когда были выделены 2 млрд. американских долларов на создание вакцины против пневмонии [1-3].

В дальнейшем последовала коренная ломка представлений репродуктивной микробиологии: доказана физиологичность вегетации во влагалище здоровой женщины 1300 микроорганизмов. Эта цифра прозвучавшая 18 ноября 2011 года на Всемирном Конгрессе под эгидой ВОЗ, стала убедительным подтверждением инициации инфекционно-вос-

палительных заболеваний самими врачами (не только гинекологами), которые бездумным назначением антибиотиков с наивной верой в их «всемогущество» уничтожают нормальный биотоп безо всяких попыток восстановить нормоценоз после лечения. Необоснованная антибиотикотерапия дестабилизирует вагинальную экосистему, что способствует резкому нарушению количественных и качественных характеристик её представителей и создаёт условия для массового размножения условно-патогенной микрофлоры.

Следует отметить, что, в целом вопросы назначения антибактериальной терапии при угрозе преждевременных родов, а также недоношенным новорожденным остаются дискуссионными: от отрицания снижения риска до её позитивного эффекта с эрадикацией вагиноз-ассоциированных инфектов при беременности [4].

Однако, эффективность предотвращения септической заболеваемости актуализирует вопросы нужности/ненужности антибиотикопрофилактики в родах, обсуждаются не только препараты, но и длительность их применения. Согласно отдельным данным, обоснованная антибиотикотерапия при преждевременном излитии околоплодных вод

достоверно пролонгирует беременность и снижает риск развития инфекции у новорожденного [5,6].

Учитывая, то, что в настоящее время особую опасность и значимость в неонатальном периоде представляют бактериальные инфекции, вызванные госпитальными микроорганизмами, в первую очередь, среди недоношенных новорожденных, иногда приводящих к летальному исходу, в 15-20 раз выше, чем среди доношенных.

Гнойно-септические осложнения у новорожденных могут проявляться в виде внутриутробного инфицирования с последующей реализацией болезни в раннем неонатальном периоде или бактериальной инфекцией, развившейся на более поздних сроках, что обусловлено как снижением защитных сил новорожденного ребенка, так и повышением вирулентности штаммов микроорганизмов в родильных домах, отделениях интенсивной терапии вследствие активного использования инвазивных лечебных процедур, антибиотиков широкого спектра действия [7-9]

Несмотря на разночтения в данных многих исследователей в вопросе применения антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии, антибиотики остаются одними из основных возможностей предотвращения и лечения гнойно-септических и гнойно-воспалительных инфекционных осложнений среди недоношенных новорожденных при условии их рационального использования, подразумевающего: какой или какие антибиотики должны быть использованы; как должна быть подобрана доза антибиотика; когда должна начаться антибиотикотерапия и какова должна быть её продолжительность [10-15].

Исходя из вышеизложенного с учётом того, что одним из самых эффективных средств борьбы с гнойно-воспалительными осложнениями у новорожденных являются антибиотики, целью данного исследования явилось определение чувствительности/резистентности выделенных микробных штаммов к современным антибиотикам разных групп, а также анализ использования антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных с учётом особенностей течения неонатального периода.

Материал и методы. В отделении направления критической медицины ООО «Имедис Клиника» с целью установления чувствительности/резистентности к антибиотикам разных групп были изучены 677 штаммов, которые были представлены разными видам микроорганизмов, среди которых, 386 принадлежали к грамположительной и 291 - к грамотрицательной микрофлоре, т.е. грамположительная микрофлора превалировала над грамотрицательной почти в 1,5 раза. Определение антибиотикочувствительности/резистентности проводилось двумя методами, дискодиффузионным методом с использованием стандартных бумажных дисков пропитанных антибиотиками и методом серийных разведений на твёрдой питательной среде [16].

Результаты и их обсуждение. Результаты определения антибиотикочувствительности/резистентности выделенных у недоношенных новорожденных разных видов микроорганизмов из трёх биотопов - слизистых дыхательных путей, мочевыделительной системы и толстой кишки через 72 часа с момента рождения, а также на 14 и 30 сутки неонатального периода, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Антибиотикорезистентность грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов

Антибиотики	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , n=253	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , n=12	<i>Enterococcus spp.</i> , n=107	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n=75	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n=84	<i>Acinetobacter baumannii</i> , n=2	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n=24	<i>E. coli</i> , n=98	<i>Enterobacter spp.</i> , n=8
ванкомицин	10 3,95%	1 8,33%	35 32,71%	-	-	-	-	-	-
амикацин	16 7,51%	2 16,67%	32 29,91%	14 18,67%	65 77,38%	1 50,0%	19 79,17%	15 15,31%	1 12,50%
цефотаксим	19 7,51%	2 16,67%	51 47,66%	23 30,67%	63 75,0%	2 100%	19 79,17%	5 5,10%	3 37,50%
цефтазидим	17 6,72%	3 25,0%	34 31,78%	24 32,0%	68 80,95%	2 100%	19 79,17%	7 7,14	3 37,50%
цефоперазон-сульбактам	11 4,35%	1 8,33%	30 28,04%	19 25,33%	46 54,76%	0	15 62,50%	4 4,08%	1 12,50%
цефепим	15 5,93%	2 16,67%	31 28,97%	65 86,67%	51 60,71%	1 50,0%	14 58,33%	4 4,08%	2 25,0%
ципрофлоксацин	14 5,53%	1 8,33%	31 28,97%	59 78,67%	66 78,57%	0	20 83,33%	9 9,18%	1 12,50%
линезолид	21 8,3%	0	29 27,10%	-	-	-	-	-	-
фузидиевая кислота	25 9,88%	2 16,67%	32 29,91%	-	-	-	-	-	-
меропенем	5 1,98%	1 8,33%	5 4,67%	14 18,67%	20 23,81%	0	5 20,83%	0	1 12,5%
имипенем-циластатин	2 0,79%	0	2 1,87%	0	0	0	1 4,17%	0	0

Выделенная микробная структура была представлена коагулазаотрицательными гемолитическими стафилококками - 265 (39,14%), энтерококками - 107 (15,81%) и дрожжеподобными грибами рода *Candida* - 14 (2,07%), т.е. в сумме грамположительные микроорганизмы составляли 57,02% от всех выделенных микробных штаммов. Грамотрицательная микрофлора была представлена клебсиеллами, ацинетобактериями, кишечными палочками и энтеробактером и составила 42,98% микробной структуры.

В ходе исследования особенностей неонатального периода мы провели также оценку длительности применения антибактериальной терапии, которую получали новорожденные, в результате чего было установлено, что во время пребывания в стационаре (до выписки или перевода в другое отделение) дети получали схемы антибиотикотерапии в количестве от 4 до 17 ($M \pm m$: $7,35 \pm 3,11$), а длительность лечения составляла 22-91 суток ($M \pm m$: $46,21 \pm 23,07$). В таблице 2 и на рис. 1 представлен перечень наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов, к которым были чувствительны выделенные микроорганизмы, и которые использовались на 14 сутки с момен-

та рождения. Тут же следует отметить, что наблюдение проводилось среди 124 недоношенных новорожденных, которые были распределены по двум группам - основной (59 детей), которые вместе с базовой терапией получали пробиотики и контрольной (65 детей), которые получали только базовую терапию. При сравнительном анализе антибактериальной терапии недоношенных новорожденных из основной группы, у которых были проведены бактериологические исследования проб, взятых со слизистой кишечника, было выявлено, что из 8 отрицательных проб (где не было микробного роста) в 6 (75,0%) случаях отрицательный результат был получен на фоне применения комбинации меронема с ванкомицином. Следует также отметить, что со слизистой кишечника выделение микроорганизмов в виде монокультуры фиксировалось крайне редко, так, например, штаммы гемолитического стафилококка в виде монокультуры в данной группе детей были выделены всего в 3 (5,03%) случаях.

В контрольной группе антибактериальная терапия проводимая недоношенным новорожденным была более агрессивной. (таблица 3, рис. 2).

Таблица 2. Антимикробная терапия на 14 сутки жизни в основной группе детей

Антибактериальные препараты	Кол-во детей, абс. n=59	%
карбапенемы (меропенем или имипенем-циластатин)	23	38,98
цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтазидим)	14	23,73
цефалоспорины IV поколения (цефепим)	12	20,34
аминогликозиды (амикацин)	10	16,95
ванкомицин	51	86,44

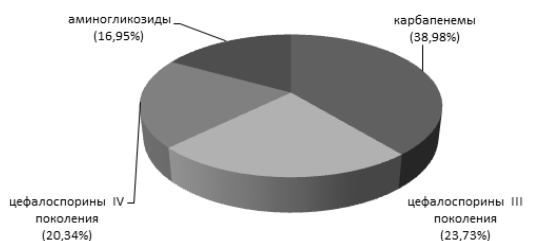


Рис. 1. Антимикробная терапия на 14 сутки жизни в основной группе детей

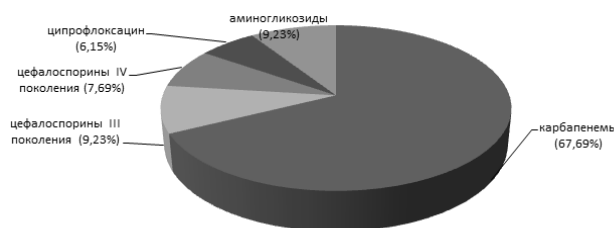


Рис. 2. Антимикробная терапия на 14 сутки жизни в контрольной группе детей

Таблица 3. Антимикробная терапия на 14 сутки жизни в контрольной группе детей

Антибактериальные препараты	Кол-во детей, абс. n=65	%
карбапенемы (меропенем или имипенем-циластатин)	44	67,69
цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтазидим)	6	9,23
цефалоспорины IV поколения (цефепим)	5	7,69
ципрофлоксацин	4	6,15
аминогликозиды (амикацин)	6	9,23
ванкомицин	56	86,15
линезолид	2	3,08

Среди 44 (67,69%) недоношенных новорожденных из контрольной группы статистически чаще использовались карбапенемы по сравнению с детьми в основной группе ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе посевов, взятых на фоне проводимой антибактериальной терапии было установлено, что из 11 бактериологически отрицательных проб 9 (81,82%) посевов со слизистой толстой кишки были взяты на фоне комбинированной антибиотикотерапии

(меронем+ванкомицин), и ещё 2 (18,18%) бактериологически отрицательные пробы на фоне применения комбинации ципрофлоксацина и ванкомицина.

Таким образом в течении первых 14 суток жизни в случае необходимости наиболее назначаемыми группами антибиотиков были карбапенемы, цефалоспорины III поколения, и гликопептиды (ванкомицин). При этом применение комбинации имипенема или меропенема с ванкомицином приводило к временной стерилизации слизистой толстой кишки.

Таблица 4. Антибактериальная терапия в основной группе новорожденных, получавших пробиотик в неонатальном периоде

Антибактериальные препараты	Кол-во детей, абс. n=59	%
карбапенемы	15	25,42
цефалоспорины III поколения (цефоперазон-сульбактам или цефтазидим)	18	30,51
цефалоспорины IV поколения (цефепим)	5	8,48
ципрофлоксацин	8	13,56
аминогликозиды	2	3,39
антибиотики не получали	11	18,64
ванкомицин	9	15,25
линезолид	4	6,78
фузидиевая кислота	19	32,20

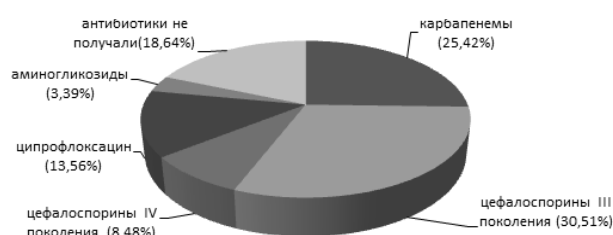


Рис. 3. Антибактериальная терапия в основной группе новорожденных, получавших пробиотик в неонатальном периоде

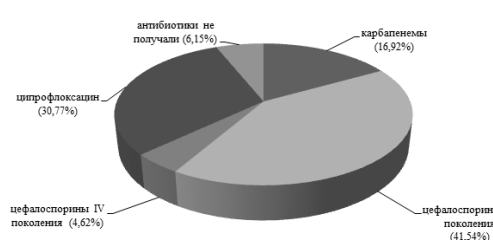


Рис. 4. Антибактериальная терапия в группе контроля в первый месяц с момента рождения

Таблица 5. Антибактериальная терапия в группе контроля в первый месяц с момента рождения

Антибактериальные препараты	Кол-во детей, абс. n=65	%
карбапенемы	11	16,92
цефалоспорины III поколения (цефоперазон-сульбактам или цефтазидим)	27	41,54
цефалоспорины IV поколения (цефепим)	3	4,62
ципрофлоксацин	20	30,77
антибиотики не получали	4	6,15
ванкомицин	21	32,31
линезолид	6	9,23
фузидиевая кислота	22	33,85

Так же стоит отметить, что препараты данной группы статистически чаще использовались при лечении новорожденных детей контрольной группы.

Что же касается новорожденных в возрасте 30 суток с момента рождения, то следует отметить, что из 59 новорожденных из основной группы к этому времени курс антибактериальной терапии был закончен 11 (18,64%) новорожденным, остальным 48 (81,36%) новорожденным этой группы требовалось дальнейшее проведение антибактериальной терапии (таблица 4, рис. 3). Нужно отметить, что курсы ванкомицина и карбапенемов для многих детей в этом возрасте уже были повторными.

Из 65 новорожденных контрольной группы к 30 суткам с момента рождения антибактериальную терапию получал 61 (93,85%) новорожденный ребёнок. Различия между группами по этому параметру не достигали статистической достоверности ($p > 0,2$).

В таблице 5 и на рис. 4 представлен перечень антибактериальных препаратов, которые в случае необходимости назначались новорожденным в течении первого месяца с момента рождения.

К концу первого месяца жизни частота назначения препаратов из группы карбапенемов и гликопептидов снизилась в обеих группах, наиболее часто применялись цефалоспорины III поколения, причём вместо цефотаксима чаще назначался защищённый препарат цефоперазон-сульбактам. Так же следует отметить увеличение количества новорожденных, в лечении которых использовался ципрофлоксацин, назначаемый детям только по результатам консилиума.

Таким образом, полученные результаты ещё раз подтверждают необходимость проведения перманентного микробиологического мониторинга в отдельно взятом стационаре, на основании которого станет возможным проведение рациональной антибиотикотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Златоврадская Т.В. Недоношенные дети, подвергшиеся реанимации. Анализ акушерской тактики. // Акушерство и гинекология, 2007, №6, 39-43.
2. Koncky M., Hajek Z. Diagnosis and management of infection and its role in preterm labor // Ceska Gynekol, 2016, 71 N(1): 6-13.

3. Simcox R., Sin P.T., Seed N.T. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. // Aust. NZJ Obstet Gynecol, 2017, v.47, N(5), 368-377.
4. Simmons L.E., Rubeus C.E., Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes and interventions. //Semin. Perinatal., 2010, v.34, N(6), 408-415.
5. Cousens S., Blencowe H., Gravett M. Antibiotics for pre-term pre-labor rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infections. //Inf. J. Epidemiol., 2016, v. 39, N1, 134-143.
6. Шамина Р.И., Курцер М.А., Плеханова Е.Р. Преждевременное излитие околоводных вод при недоношенной беременности необходима ли антибактериальная терапия. //Акушерство и гинекология, 2017, т.6, № 4, 5-12.
7. Panigrahi P., Gupta S., Gewolb I.H., Morris I.G. Occurrence of necrotizing enterocolitis may be dependent on pattern of bacterial adherence and intestinal colonization: adherence and intestinal colonization: Studies in Caco-2 tissue culture and weanling rabbit models //Pediatr. Res. 2014, 36, N3, 115-121.
8. Pietz Jeff. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-Year experience. //Pediatrics, 2007, N1, 119, 164-170.
9. Singh N., Laiger M., Campbell J., Shost B., Campos J.M. Control of vancomycin-resistant enterococci in the neonatal intensive care unit. //Infect Control Hosp. Epidemiol., 2015, 26(7), 646-649.
10. Маццеи Т. Индивидуализация применения антибиотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии, Ж. Клиническая микробиология и антимикробная терапия, 2012, т. 4, №3, 288-293.
11. Monton I. Prospective, randomized controlled trial of imipenem/cilastatin versus cefotaxim-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infections and septicemia in intensive care units. //Press Med., 2016, N19, 607-6012.
12. Murphy O.M., Murchan S., Whyte D., Impact of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System on the development of a national program to monitor resistance of Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumonia in Ireland. //Eur.J.Clin.Microbiol. Infect.Dis., 2014, v.24, 480-483.
13. Jacobs M. Worldwide trends antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children //Pediatr.Infect. Dis., 2014, N22, 109-119.
14. Toltzis P., Due M., O’Riordan M. Meropenem use and colonization by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli in a pediatric intensive care unit //Crit. Care Med. 2012, v. 10, N1, 49-54.
15. Goossens G., Frech M., Vander-Stichele R., Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: cross-national data base study. //Lancet 2014; 365: 579-587.
16. მ. კერესელიძე. კლინიკური ბაქტერიოლოგია მეტოდური სახელმძღვანელო-ცნობარი, თბილისი, 2019, - 336.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE USE OF ANTIBIOTIC THERAPY IN PREMATURE INFANTS, TAKING INTO ACCOUNT THE CHARACTERISTICS OF THE NEONATAL PERIOD

¹Kobeshavidze N., ²Chikviladze D., ²Gachechiladze Kh., ²Mikeladze M.

¹LTD “Imedis Clinica”, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Department of Microbiology, Georgia

This article presents the results of sensitivity/resistance of microbial strains isolated from three biotopes, in premature infants: mucous membranes of the respiratory tract, urinary system and colon after 72 hours after birth, as well as on the 14th and 30th day of life. During the study, total 677 strains of various microorganism species were isolated of which gram-positive flora - 386 microbial strains, almost 1.5 times predominated over gram-negative (291 strains) flora. Determination of sensitivity/resistance to antibiotics was carried out by two methods - a disc diffusion and a dilution methods on a solid nutrient medium.

In the process of study of specificities of neonatal period, the influence of duration of antibiotic therapy, which newborns received during hospitalization period, was assessed. As a result, the number of schemes varied from 4 to 17, and the duration of treatment was 22-19 days. The most frequently used drugs were: Carbapenems, Glycopeptide, as well as third generation Cephalosporin and Aminoglycosides.

Keywords: antibiotic therapy, premature infants, neonatal period.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С УЧЁТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

¹Кобешавидзе Н.Д., ²Чиквиладзе Д.П., ²Гаччиладзе Х.Э., ²Микеладзе М.Л.

¹ООО «Имедис Клиника», Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии, Грузия

В данной статье представлены результаты определения чувствительности/резистентности выделенных, у недоношенных новорожденных, микробных штаммов из трёх биотопов: слизистых дыхательных путей, мочевыделительной системы и толстой кишки через 72 часа после рождения, а также на 14-ые и 30 сутки жизни. Всего за время исследования было выделено 677 штаммов разных видов микроорганизмов, из которых грамположительная

флора - 386 микробных штаммов почти в 1,5 раза превалировала над грамотрицательной (291 штаммов) флорой. Определение чувствительности/резистентности к антибиотикам проводилось двумя методами - диск-диффузионным методом и методом серийных разведений на твердой питательной среде.

В ходе исследования особенностей неонатального периода была проведена оценка длительности применения анти-

бактериальной терапии, которую получали новорожденные во время пребывания в стационаре. Было выявлено, что количество схем варировало от 4-х до 17, а длительность лечения составляла 22-19 суток. Наиболее часто применялись препараты из группы карбапенемов, гликопептидов. а также цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов.

რეზიუმე

ანტიბაქტერიული თერაპიის გამოყენების შეფასება დღენაკლულ ახალშობილებში ნეონატალური პერიოდის თავისებურებების გათვალისწინებით

¹ნ.კობეშავიძე, ²დ.ჩიკვილაძე, ²ხ.გაჩეჩილაძე, ²მ.მიქელაძე

¹შპს “იმედის კლინიკა” თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მიკრობიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

სტატიაში წარმოდგენილია შედეგები, რომლებიც მიღებული იყო დღენაკლული ახალშობილების 3 ბიოტოპიდან – სასუნთქი გზების, შარდგამომყოფი სისტემის და მსხვილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსე-

ბიდან გამოყოფილი მიკრობული შტამების ანტიბიოტიკომპრძობელობა/რეზისტენტობის შესახებ. მიკრობიოლოგიური გამოკვლევები უტარდებოდათ ახალშობილებს დაბადებიდან პირველ 72 საათში, მე-14 და 30-ე დღეებზე. კვლევის პერიოდში გამოყოფილი იყო 677 სხვადასხვა სახეობის მიკრობული შტამი, მათ შორის გრამდადებითი მიკროფლორა (386 შტამი) თითქმის 1,5 ჯერ პრევალირებდა გრამუარყოფით მიკროფლორაზე (291 შტამი). ანტიბიოტიკომპრძობელობა/რეზისტენტობა ტარდებოდა ორი მეთოდით – დისკო-დიფუზური და სერიული განზავებების მეთოდით მყარ საკვებ ნიადაგებზე.

ნეონატალური პერიოდის მიმდინარეობის თავისებურებების შესწავლისას შეფასებული იყო ანტიბაქტერიული თერაპიის გამოყენების ხანგრძლივობა, რომელსაც დებულობდნენ დღენაკლული ახალშობილები სტაციონარში ყოფნისას. გამოვლინდა, რომ სამკურნალო სქემების რაოდენობა ვარირებდა 4-დან 17-მდე, და თერაპიის ხანგრძლივობა შეადგენდა 22-91 დღე-ღამეს. ყველაზე ხშირად იყენებდნენ კარბაპენემების, გლიკოპეპტიდების, III თაობის ცეფალოსპორინების და ამინოგლიკოზიდების ჯგუფის პრეპარატებს.

ENDOCANNABINOIDS RECEPTORS MEDIATED CENTRAL AND PERIPHERAL EFFECTS (REVIEW)

Ghonghadze M., Pachkoria K., Okujava M., Antelava N., Gongadze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Medical Pharmacology, Georgia

Endocannabinoids are endogenous lipid based retrograde neurotransmitters that as natural ligands bind to corresponding cannabinoid receptors [7, 8, 9, 28, 45]. Endocannabinoids (ECS) include [17, 19, 22, 24, 27, 56] arachidonylethanolamide (anandamide), 2-arachidonoylglycerol (2-AG) and palmitoylethanolamide (PE). Anandamide is a partial agonist for CB₁ and CB₂ receptors providing more affinity for CB₁ receptors, while 2-AG reveals agonistic properties to both of them in contrast to PE, which may bind to a unidantal “CB₂-like” receptors [8, 17, 27, 31, 45, 46]. CB₁ receptors are distributed in the central and peripheral nervous system. They have been identified in the greatest amount in the cortex, basal ganglia, spinal cord, cerebellum, hippocampus and olfactory areas owing for the modulatory action of cannabinoids on cognitive function, memory, behaviour, emotion and locomotor activity [2, 8, 9, 11, 12, 13, 34, 35, 51, 56, 60]. Their existence in the periaqueductal grey matter (PAG) and dorsal horn of the spinal cord may explain their involvement in pain-norsation and modulation [3, 4, 6, 55, 63, 64, 66, 70], while lack of respiratory depression after the administration of cannabinoids may due to CB₁ receptors low density in the brainstem [68, 74]. CB₁ receptors are overlapping with the oroxinergic projection system colocalized for example in the lateral hypothalamus where the CB₁ and orexin receptor (OX1) joining together form the CB₁-OX₁ receptor heterodimer [54, 67, 68] indicating about their implication in feeding behaviour [68]. CB₂ receptors were found in the cells of immune system [53], especially in the spleen and macrophages [15, 45, 46]. ECS are also involved in the regulation of fertility and pre- and

postnatal development [65]. It was shown that aside from CB₁ and CB₂ receptors certain orphan receptors may bind endocannabinoids [4, 6, 17]. It was also shown that anandamide is a vanilloid receptors (VR1) agonist [6, 57, 66].

Cannabinoid receptors have been discovered on the pre-synaptic membrane belonging to G-protein coupled receptors [7, 8, 19, 27, 28, 68]. Their stimulation results in decrease in cAMP concentration via inhibition of adenylylcyclase (AC) and an increase in the concentration of mitogen-activated protein kinase (MAPK). Diminished amount in cAMP is accompanied by phosphorylation and subsequent activation along with MAPK also the PI3/PKB and MEK/ERK signalling pathways [19, 55, 59]. At the same time the stimulation of CB₁ receptors is associated with an increase in the activity of transcription factors like c-Fos and Krox-24 [7, 9, 10, 11, 12, 27, 42, 68].

The activation of CB₁ and CB₂ receptors through inhibition of cAMP production modulates channel activity (27, 28, 46), leading to neurones hyperpolarisation by activating K⁺ channels and by closing voltage-dependent Ca²⁺ channels [7, 20, 22, 59]. Experimental studies showed co-localization of CB₁ receptors with a family of potassium channels such as GIRK and Kv14 indicating about their physiological interaction [68]. CB₁ receptors are involved in neuronal excitability by decreasing synaptic input [12, 17, 19]. The underlying mechanism implies retrograde transmission and presynaptic inhibition when postsynaptic neuron produces endocannabinoids that bind on the presynaptic terminal resulting in reduction of neurotransmitter release and consequently diminished effects on the postsynaptic neuron

[22, 27, 28, 29]. A number of studies suggests the involvement of CB₁ receptors in non-ion channel mechanism of regulation of neurotransmitter release by reduction in AC and protein kinase A activity through Gi/O-protein associated inhibition [7, 9, 10, 14, 17]. Recent evidence shown the possible concomitant implication of glutamate NMDAR ionotropic and mCLUR metabotropic receptors along with CB1 receptors in antinociceptive modulatory reactions which underlying mechanism requires to be clarified [23, 48, 55, 61]. ECS synthesis is associated with increase in intracellular Ca²⁺ during which 2-AG and anandamide are not co-synthesized. It was found that in the bed nucleus of the stria terminals calcium influx through voltage sensitive Ca²⁺ channels results in L-Type current leading in 2-AG release, while stimulation of metabotropic mGLUR_{1/5} receptors facilitates the synthesis of anandamide [20, 21, 22]. The first step of ECS synthesis involves conversion of membrane phospholipid-phosphatidylethanolamine into N-acyl-phosphatidylethanolamine (NAPE), which is cleaved by phospholipase D, leading to anandamide formation mediating by bile acids [41]. The released Anandamide and 2-AG are removed from the extracellular space by saturable uptake process presenting in neurons and astrocytes [13]. ECS after taken up by a transporters on the glial cell undergo to breakdown by fatty acid amide hydrolase (FAAH) with resulting cleavage of anandamide into arachidonic acid and ethanolamine or monoacylglycerol lipase (MAGL), and 2-AG into arachidonic acid and glycerol. It is suggested that FAAH has significant role in clearance and inactivation of ECS after their reuptake [7, 19, 69].

ECS may produce the different central effects including analgesia. In animal models of acute pain using radiant heat tail-flick test, nerve damage or administration of inflammatory substances, cannabinoids reduce behavioural response to noxious stimuli. A number of evidence suggests that cannabinoids mediate their antinociceptive effects by stimulation of CB₁ and CB₂ or CB₂-like receptors [4, 6, 55]. Activation of CB₁ receptors may inhibit nociceptive stimuli on the level of spinal cord and supraspinal level involving ventro-postero-lateral (VPL) nucleus of the thalamus, which was proofed by prevention of the analgesic action of different cannabinoid receptor agonists after blocking of the CB₁ receptors with its antagonist SR141716A [59]. It was established the existence of CB₁ receptors on the central and peripheral terminals of small and large diameter primary afferent sensory neurones. Because large diameter primary afferent fibers are more densely populated with cannabinoid than with μ -opioid receptors, CB₁ receptors agonists in comparison with opioids may produce more efficacy to inhibit neuropathic than acute pain [3, 6].

Some studies have revealed the participation of α_2 -adrenoceptors in analgesic effects of cannabinoids, because injection of α_2 -adrenoceptors antagonist yohimbine into the lumbar region of the spinal cord reduced tail-flick latency which was increased after intravenous injection of δ -9THC (Tetrahydrocannabinol) [6, 55, 58]. It should be noted the synergistic antinociceptive interaction of cannabinoids with opioid receptor agonists including both-spinal and supraspinal components undergoing to attenuation with cannabinoid and opioid receptors blocking agents [17, 50, 55]. Cannabinoids at the spinal cord may inhibit responses of neurons in the dorsal horn induced by noxious stimulus by modulating descending norepinephrine input from the brainstem [6]. Because many of these fibers are primarily GABA-ergic, cannabinoid stimulatory action in the spinal column leads to disinhibition followed by increase of norepinephrine production, resulting in reduction of noxious

stimuli associated events in the periphery and dorsal root ganglion [73]. Recent evidence showed that for PE which is the most investigated ECS regarding its antinociceptive action the significant receptors are the PPAR-alpha, TRPV and GPR₅₅ receptors in contrast to early conception implying that antinociception producing by PE is mediated by its predominant binding with CB₁ and CB₂ receptors [4, 6, 55, 62].

Some analgesic and anti-inflammatory effects of cannabinoids instead of their action on cannabinoids receptors is associated with predominant inhibition of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) rather than COX-1 [25]. In experimental studies performed in rats that have been made hyperalgesic after intradermal injection of capsaicin cannabinoids have revealed ability to suppress responses induced by thermal and mechanical irritation, as well as in a model of neuropathic pain they reversed mechanical allodynia, cold and thermal hyperalgesia caused by chronic constriction of the sciatic nerve [6, 25, 32, 55]. In this experiments antagonists of CB₁ receptors by reducing response thresholds on the injured but not the contralateral side have exacerbated the nociception suggesting about modulatory antihyperalgesic action of cannabinoids during different models of pain initiation [3, 51, 71, 72, 76].

There are controversial data concerning the influence of ECS on cognitive function [30, 31, 32]. Some authors believed that cannabinoids may suppress a long-term memory by worsening of long-term potentiation in the hippocampus [32, 33], while another ones suggest that cannabinoids exacerbate short-term memory [34]. Knockout mice with the absence of CB₁ receptors have showed improved memory and long-term potentiation proofing the significant role of ECS in the disorders of old memories [74]. A number of evidence suggests the facilitatory action of ECS in the neurogenesis of hippocampal granule cells. Neural progenitors (NP) in the hippocampus contain FAAH with the expression of CB₁ receptors and utilizing 2-AG [8, 34]. Stimulation of CB₁ receptors by cannabinoids facilitates to NP proliferation and differentiation, which disappeared by CB₁ antagonists or CB₁ knockout animals [16, 59]. In some studies it was shown that Δ^9 -THC-caused synaptic and memory impairment is mediated through COX₂, an inducible enzyme facilitating conversion of arachidonic acid to prostanoids-prostaglandins and thromboxane-2 (TX₂) utilizing CB₁ receptors dependent mechanism in contrast to endogenous cannabinoid 2-AG, which provides opposite action by suppression CB₁ receptors dependent COX₂ activity and expression in response to proinflammatory and excitotoxic insults [25]. The authors have concluded that such different action of exogenous and endogenous cannabinoids is associated with intrinsic properties of the CB₁ receptors coupled G protein, because COX₂ induction by Δ^9 -THC is linked with G by subunits, whereas its suppression by 2-AG results from the action on G_{ai} subunit [32]. These results are in consistent with data showing that genetic or pharmacological inhibition of COX₂ activity may reduce disorders in hippocampal long-term synaptic plasticity and fear memory, as well as supports improving effects of Δ^9 -THC on neurodegenerative processes [17, 33, 38]. Such results indicate that COX₂ signaling pathways is involved in beneficial effect of exogenous cannabinoid Δ^9 -THC on cognitive function in case of suppression of this enzyme [38, 39, 41].

Previous investigations showed a rise of PGE₂ levels in the brain and circulation of experimental animals in response to Δ^9 -THC cannabinoid administration, which was antagonised by nonselective NSAIDs. This data indicate about participation of both COX-1 and COX-2 in Δ^9 -THC-associated elevation in PGE₂ levels [32, 41, 75]. Such results are in agreement with other data providing convincing evidence that pharmacological or genetic

inhibition of COX₂ precludes or reduces cataleptic and locomotor depressive responses induced by Δ⁹-THC [8]. It was shown that Δ⁹-THC induced increase level of extracellular glutamate is associated with activation of COX-2 and resulting formation of PGE₂, which promotes synaptic and astrocytic production of glutamate [25]. It was concluded that COX-2 and PGE₂ signal may regulate glutamatergic synaptic transmission and plasticity by possible involving of different subtype of PGE₂ receptors [23, 25]. By authors opinion Δ⁹-THC may stimulate COX-2 activity via CB₁R-linked G by subunits with resulting implication of the downstream AKt-ERK/MAPK-NF-KB signaling pathway leading eventually to enhance release of PGE₂ from neurons and astroglial cells [13, 27, 28]. Recent evidence shows a link between CB₁R expression in astroglial cells and memory impairment in animals after exposure to cannabinoids [13, 32], suggesting that PGE₂-induced glutamate production and decreases its uptake by glutamate transporters in astrocytes is responsible for extracellular glutamate accumulation. Such sustained increase in glutamate level in response to repeated Δ⁹-THC administration may lead to down regulation and internalization of glutamate receptor subunits, reduction in the density of dendritic spines in hippocampal neurons with resulting impairment of long-term synaptic plasticity and cognitive function [34]. The final conclusion of authors regarding this data is that such unwanted effects of cannabinoids can be reduced by concomitant administration of COX-2 inhibitors [26, 38, 39]. In animal model of Alzheimer's disease (AD) conducted in 5XFAD transgenic mice it was observed the significant reduction in brain AB proteins and neurodegeneration in response to Δ⁹-THC exposure, with retaining of such beneficial effect in case of COX-2, inhibition [25, 32, 61]. It was revealed that Δ⁹-THC facilitates to marked expression of an important endopeptidase neprilysin for Aβ degradation [33, 34].

In other studies it was shown the possible involvement of microglial M1/M2 polarization in relapse and remission of schizophrenia and major depressive disorder [5, 36]. M1 polarized microglia may play significant role in the dysfunction of CNS by facilitating to production of reactive oxygen species (ROS), NO and proinflammatory cytokines-IL-1B, IL-6 and TNF-α, while anti-inflammatory cytokines –IL-4,10,13 are associated with activation and polarization of M2. Recent investigations showed an increased levels of IL-1B, IL-6, IL-8 and TNF-α in the cerebrospinal fluid (CSF) or peripheral blood in patients with schizophrenia as compared with healthy volunteers reflecting their possible role in M1 microglia polarization in the CNS [36, 37] and relapse of psychiatric disorders [37, 40]. It has been also reported that TNF-α may promote glutamate release from astrocytes resulting in upregulation of TNFα release by microglia [36, 43]. Abovementioned indicate possible relationship between M1 microglia polarization and glutamate production [36, 37, 52]. Other findings reveal marked increase in IL-10 and IL-13 in the CSF and blood obtained from patients suffered with schizophrenia. Such results may presumably indicate that the release of anti-inflammatory cytokines can be associated with M2 polarization of microglia in the CNS in patients with schizophrenia [40, 43]. In clinical trials combine use of neuroleptic drugs and COX-2 inhibitors in schizophrenia patients provides the marked improvement of symptoms, while according experimental results, COX-2 inhibitor (celecoxib) decreases the IL-1 B levels and the amount of polarized microglia induced by centrally administered LPS (24). To summarize data concerning influence of pro- and anti-inflammatory cytokines it can be concluded that celecoxibe beneficial effect in schizophrenia is

related to inhibition of pro-inflammatory cytokines production by M1, while IL-10 may account for M2 microglia polarization resulting in remission in schizophrenia patients.

In clinical trial was demonstrated that cannabinoids may improve symptoms of schizophrenia [1] resulting from inhibition of endocannabinoid-degrading enzyme by cannabidiol. On the other hand it was shown the negative relationship between endocannabinoids levels in the CSF and symptoms of schizophrenia [18, 44] suggesting potential role of ECS and their corresponding receptors in M1/M2 microglial polarization and probable involvement in psychiatric disorders [36, 43]. As it was established CB₁ cannabinoid receptor is abundant in neural cells, while CB₂ receptor is found predominantly in immune cells [44]. It seems that CB₁ agonist mediates the pro-inflammatory events of macrophages associating with ROS production, negatively regulated by CB₂ receptors. It is believed that CB₁ agonists facilitate the polarization of M₁ microglia. At the same time it is thought that endocannabinoid-2 AG downregulates CB₁ and upregulates CB₂ receptors suggesting the inhibitory interaction between their function [45]. A number of evidence suggest that 2-AG-CB₁ axis is involved in polarization of M₁ microglia in contrast to 2-AG- CB₂ axis facilitating to switch from M1 to M2 polarization of microglia [47, 48]. CB₂ activating agents cause the phosphorylation of AMPK (AMP-activated protein kinase), indicating about significant role of CB₂ in AMPK-induced antioxidative and cytoprotective action [47, 49, 53].

Conclusion. Endocannabinoids as natural ligands for CB₁ and CB₂ receptors are involved in the production of wide spectrum of pharmacological effects. They participate in the: regulation of neurotransmitters release, modulation of nociception in different models of pain, cognitive function, synaptic transmission, plasticity, relapse or remission of psychiatric disorders and diseases, suggesting that their receptors site may become an interesting targets for therapeutic intervention.

REFERENCES

1. Abbasi S.H, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind-placebo-control study // *J.Affect.Disord.*2012. 141:308-314.
2. Acharya N, Penukonda S, Scheglova T. et al. Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.*2017;114 (19):5005-5010.
3. Adamson B, Mitchell N.S, Kazantzis N. Pet al. Actions of the dual FaaH/MAGL inhibitor IZL195 in a murine neuropathic pain model. // *Br. J. Pharmacol.*2016.173:77-87.
4. Atwood B.K, Mackie K. CB₂: a cannabinoid receptor with an identity crisis. // *Br. J. Pharmacol.*2010; 160:467-479.
5. Atwood B.K, Wager-Miller J, Haskins C, Straiker A, Mackie K. Functional selectivity in CB₂ cannabinoid receptor signalling and regulation: Implications for therapeutic potential of CB₂ ligands. // *Mol. Pharmacol.*2012; 81:250-263.
6. Blaas K. Treating depression with cannabinoids. // *Cannabinoids.* 2008; 3:8-10.
7. Chavez A.E, Chiu C.Q, Castillo P.E. TRPV1 activation by endogenous anandamide triggers postsynaptic long-term depression in dentate gyrus. // *Nat.Neurosci.* 2010;13:1511-1518.
8. Chen R, Zhang J, Fan N, Teng Z.Q. et al. Δ⁹-THC caused synaptic and memory impairments are mediated through COX-2 signalling // *cell.*2013; 155: 1154-1165.

9. Chen R, Zhang J, Wu Y. et al. Monoacylglycerol lipase is a therapeutic target for Alzheimer's disease. // *Cell*. 2012;1329-1339.
10. Cherry J.D, Olschowka J.A, O'Banion M.K. Neuroinflammation and M2 microglia: The good, the bad and the inflamed. // *J. Neuroinflamm.* 2014;11:98.
11. Cravatt B.F, Lichtman A.H. The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behaviour. // *J. Neurobiol.* 2004; 61: 149-160.
12. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V. et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. // *Br. J. Psychiatry* 2009; 195:488-497.
13. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. // *Nat. Neurosci.* 2005; 8:585-589.
14. Fattore L, Melis M, Fadda P. et al. The endocannabinoid system and non-drug rewarding behaviours. // *Exp. Neurol.* 2010; 224:23-36.
15. Fitzgibbon M, Finn D.P. and Roche M. High times for painful blues: The endocannabinoid system in pain depression comorbidity. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015; 1:9-19.
16. Giuffrida A, Leweke F.M, Gerth C.W. et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. // *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29:2108-2114.
17. Han J, Kesher P, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L. et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB₁ receptor modulation of hippocampal LTD. // *Cell*. 2012;148:1039-1050.
18. Han K.H, Lim S, Ryu L. et al. CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages. // *Cardiovasc Res.* 2009; 84:378-386.
19. Hermanson D.I, Hartley N.D, Gamble-George J, Brown N, Shonesy D.C, Kingsley P.J. et al. Substrate-selective COX-2 inhibition decreases anxiety via endocannabinoid activation. // *Nat Neurosci.* 2013; 16:1291-1298.
20. Hesselink J.M. New targets in pain, non-neuronal cells, and the role of palmitoylethanolamide. // *Open Pain J.* 2012; 5:12-23.
21. Hesselink J.M., Hekker T.A. Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions. // *J. Pain. Res.* 2012; 5:437-442. doi:10.2147/jpr.s32143.
22. Heyman E, Gamelin F.X, Goekint M, Piscitelli F, Roellands B. et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in human-possible implications for reward and depression. // *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37:844-851.
23. Huang W.J, Chen W.W, Zhang X. Endocannabinoid system: role in depression, reward and pain control. 2016. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5585>.
24. Hung Y, Liu J, Wang L, Zhang W, Zhu X. Neuroprotective effects of cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib against toxicity of LPS-stimulated macrophages toward motor neurons. // *Acta pharmacol. Sin.* 2005;26:952-958.
25. Jhaveri M.D, Richardson D. and Chapman V. Endocannabinoid metabolism and uptake: Novel Targets for neuropathic and inflammatory pain. // *Br. J. Pharmacol.* 2007; 152:624-632.
26. Kaizaki A, Tien L.T, Pang Y, Cai Z, Tanaka S. et al. Celecoxib reduces brain dopaminergic neuronal dysfunction, and improves sensorimotor behavioural performance in neonatal rats exposed to systemic lipopolysaccharide. // *J. Neuroinflamm.* 2013; 10:45-50.
27. Kalliomaki J, Annas P, Huizar K. et al. Evaluation of the analgesic efficacy and psychoactive effects of AZD 1940, a novel peripherally acting cannabinoid agonist in human capsaicin-induced pain and hyperalgesia. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40:212-218.
28. Kang H.J, Voleti B, Hajszan T. et al. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. // *Nat. Med.* 2012; 18:1413-1419.
29. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y. et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. // *Physiol. Rev.* 2009; 89:309-380.
30. Katona I, Urban G.M, Wallace M, Ledent C, Jung K.M. Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. // *J. Neurosci.* 2006; 26:5628-5637.
31. Katona I. and Freund T.F. Multiple functions of endocannabinoid signalling in the brain. // *Annu. Rev. Neuroscience.* 2012; 35:529-558.
32. Keith A, Sharkey J, Wiley J. W. The role of the endocannabinoid system in the brain-gut axis. // *Gastroenterology.* 2016; 151(2):252-266.
33. Kesner H.J, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L, Georges F. et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB₁ receptor modulation of hippocampal LTD. // *Cell.* 2012; 148:1039-1050.
34. Khella R, Short J.L, Malone D.T. CB₂ receptor agonism reverses MK-801-induced disruptions of prepulse inhibition in mice. // *Psychopharmacology.* 2014; 231:3071-3087.
35. Kim J. and Li Y. Chronic activation of CB₂ cannabinoid receptors in the hippocampus increases excitatory synaptic transmission. // *J. Physiol.* 2015;593:871-886.
36. Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D. et al. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis // *Br. J. Psychiatry.* 2009; 194:371-372.
37. Kumar R.N, Chambers W.A, Pertwee R.G. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. // *J. Anaesthesia.* 2008; 56(11):1-15.
38. LaPorta C, Bura S.A, Llorente-Olañdia J. et al. Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestation of osteoarthritis pain. // *Pain.* 2015; 156:2001-2012.
39. Lee MC, Ploner M, Wieck K. et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. // *Pain.* 2013; 154:124-134.
40. Leweke F.M, Piomelli D, Pahlisch F. et al. Cannabidiol enhances anandamide signalling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. // *Transl. Psychiatry.* 2012; 2:e94.
41. Liu J, Wang L, Harvey-White J, Osei-Hyiaman D, Razdan R. et al. A biosynthetic pathway for anandamide. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2006; 103:13345-13350.
42. Liu J. et al. A biosynthetic pathway for anandamide. // *Proc. Natl. J.* 2006;103:13345-13350.
43. Lu H.C. and Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. // *Biol. Psychiatry.* 2016; 79(7): 516-525. doi: 10.1016/j.biophysch. 2015. 07.028.
44. Maccarone M, Bab I, Biro T. et al. Endocannabinoid signalling at the periphery: 50 years after THC. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36:277-296.
45. Maldonado R, Valverde O. and Berrendero F: Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. // *Trends Neurosci.* 2006;29:225-232.
46. Marzo V, Stella N, and Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015; 16:30-42.
47. Matyas F, Watanabe M, Mackie K, Katona I, Freund T.F. Molecular architecture of the cannabinoid signalling system in the core of the nucleus accumbens. // *Idégygy. Sz.* 2007; 60:187-191.
48. Matyas F, Yanovsky Y, Mackie K, Kelsch W, Misgeld U, Freund T.F. Subcellular localization of type 1 cannabinoid receptors in the rat basal ganglia. // *Neuroscience.* 2006; 137:337.
49. Maxeiner H.G, Schneider E.M, Kurfiss S.T. et al. Cerebro-

- spinal fluid and serum cytokine profiling to detect immune control of infectious and inflammatory neurological and psychiatric diseases. //Cytokine. 2014; 54:281-291.
50. Minichino A, Senior M, Brondino N. et al. Measuring disturbance of the endocannabinoid system in psychosis. A systemic review and meta-analysis. //JAMA Psychiatry.2019; 76(9):914-923. doi: 10.1001/jamapsychiatry. 2019.0970.
51. Minichino A, Senior M, Brondino N. et al. Measuring disturbance of the endocannabinoid system in psychosis. // JAMA psychiatry.2019; 76(9):914-923. doi:10.1001/jamapsychiatry. 2019.0970
52. Mittelbronn M. The M1/M2 immune polarization concept in microglia: A fair transfer? // Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2014; 1:6-7.
53. Morena M, Patel S, Bains J.S. et al. Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. // Neuro-psychopharmacology. 2016; 41: 80-102.
54. Muller M, Krause D, Dehning S. et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpiride treatment. // Schizophr. Res. 2010; 121:118-124.
55. Murataeva N, Straiker A, Makie K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. // Br. J. Pharmacol. 2014; 171:1379-1391.
56. Nyiri G, Cserep C, Szabadatis E, Mackie K, Freund T.F. CB₁ cannabinoid receptors are enriched in the perisynaptic annulus and on preterminal segments of hippocampal GABA-ergic axons. Handb. Exp. Pharmacol. 2005; 136:811-822.
57. Nakagawa Y. and Chiba K. Role of microglial M1/M2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. //Pharmaceuticals.2014; 7:1028-1048. doi:10.3390/ph 7121028.
58. Nomura D.K, Morrison B.E, Blankman J.L. et al. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. //Science. 2011; 334:809-813.
59. Uchigashima M, Narushima M, Fukaya M, Katona I, Kano M, Watanabe M. Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signalling and its physiological contribution to synaptic modulation in the striatum. // Neurosci. 2007; 27:3663-3676.
60. Oberbarnscheidt T, Miller N.S. Pharmacology of marijuana. //J. of Addiction Research and Therapy.2016; doi:10.4172/2155-6105.1000S11-012.
61. Ohno-Shosaku T, Tsubokawa H, Mizushima I. et al. Presynaptic cannabinoid sensitivity is a major determinant of depolarization induced retrograde suppression at hippocampal synapses. // J. Neurosci. 2002;22:3864-3872.
62. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. // Pharmacol. Rev. 2006;58:389-462.
63. Pertwee R.G: Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptors agonists and antagonists. // Curr. Med. Chem.2010. 17:1360-1381.
64. Rouzer C.A, Marlet L.J. Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases and cytochrome P-450: cross-talk between eicosanoid and endocannabinoid signalling pathways. // Chem. Rev. 2011; 111:5899-5921.
65. Ramirez S.H, Hasko J, Skuba A, Fan S, Dykstra H. Activation of cannabinoid receptor-2 attenuates leukocyte-endothelial cell interactions and blood-brain barrier dysfunction under inflammatory conditions. //J. Neurosci. 2012;32:4004-4016.
66. Ross R.A. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. //Br. J. Pharmacol 2003; 140:790-801.
67. Shonesy B.C, Winder D.G, Patel S, Colbran R.J. The initiation of synaptic 2-AG mobilization requires both an increased supply of diacylglycerol precursor and increased postsynaptic calcium. // Neuropharmacology. 2015;91:57-62.
68. Starowicz K, Makuch W, Osikowicz M, Piscitelli F, Petrosino S. et al. Spinal anandamide produces analgesia in neuropathic rats: possible CB₁- and TRPV₁-mediated mechanisms. // Neuropharmacology. 2011; 62:1746-1755. doi:10. 1016/j.neuropharm. 2011. 11.021.
69. Stone N.L, Millar S.A, Herrod J.J, Barrett D.A. et al. An analysis of endocannabinoid concentrations and mood following singing and exercise in healthy volunteers. //J. Frontiers. Behav. Neurosci. 2018. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00269>
70. Saijo K, Glass C.K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. //Nat. Rev. Immunol. 2011; 11:775-787.
71. Suarez J, Bermudez-Silva F.J, Mackie K, Ledent C, Zimmer A. et al. Immunohistochemical description of the endogenous cannabinoid system in the rat cerebellum and functionally related nuclei. // J. Comp. Neurol. 2008; 509:400-421.
72. Sun Y, Alexander S.P, Kendal D.A. and Bennett A.J: Cannabinoids and PPAR alpha signalling. //Biochem. Soc. Trans.2006; 34:1095-1097.
73. Tanimura A, Yamazaki M, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Kawata S, Abe M. et al. The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase alpha mediates retrograde suppression of synaptic transmission. // Neuron.2010; 65:320-327.
74. Taylor D.L, Jones F, Kubota E.S, Pocock J.M. Stimulation of microglial metabotropic glutamate receptor mGlu2 triggers tumor necrosis factor α -induced neurotoxicity in concert with microglial-derived Fas Ligand. // J. Neurosci.2005; 25:2952-2964.
75. Urguhart P, Nicolaou A, Woodward D.F. Endocannabinoids and their oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases and other oxygenases. //Biochim. Biophys. Acta. 2015; 1851:366-376.
76. Whiting P.F, Wolff R.F, Deshpande S, Di Nisio M. et al. Cannabinoids for medical use: A systemic review and meta-analysis. //JAMA.2015; 313:2456-2473.

SUMMARY

ENDOCANNABINOIDS RECEPTORS MEDIATED CENTRAL AND PERIPHERAL EFFECTS (REVIEW)

Ghonghadze M., Pachkoria K., Okujava M., Antelava N., Gongadze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Medical Pharmacology, Georgia

The present article is devoted to the action of endocannabinoids via stimulation of their corresponding receptors. It is well established the existence of three type of endocannabinoids (ECS) such as anandamide (AA), 2-arachidonoylglycerol (2-AG) and palmitoylethanolamide (PE) providing their effects by activation of CB₁ and CB₂ ECS receptors. AA is a partial agonist for both receptors, having more affinity for CB₁ receptors, while 2-AG reveals an equal agonistic properties to both of them in contrast to PE, which may bind to a unidentical "CB₂-like" receptors. CB₁ receptors are distributed in the central and peripheral nervous system being identified in the greater amounts in the brain cortex, basal ganglia, spinal cord, cerebellum, hippocampus and olfactory areas, owing for the modulatory action of ECS on cognitive function, memory, behaviour, emotion and locomotion.

tor activity. Their location in the periaqueductal grey matter and dorsal spinal cord may explain their involvement in pain sensation and modulation. Colocalization of the CB₁ receptors with the oroxinergic projection system in the lateral hypothalamus is responsible for their implication in feeding behaviour. CB₂ receptors were found in the cells of immune system (spleen, macrophages). It should be noted that ECS may also play a role in the regulation of fertility and pre-and postnatal development. The stimulation of ECS receptors is associated with the activation of MAPK, PI/PKB and MEK/ERK signalling pathways with increased activity of different transcription factors. CB₁ receptors are involved in neuronal excitability by decreasing synaptic input, implying retrograde transmission and presynaptic inhibition resulting in reduction of neurotransmitter release. In the article it is also described an ionic mechanisms of release of ECS and the steps of their synthesis as well as participation of a transporter in ECS uptaken process in neurons and astrocytes. Aside from this it is proposed the mechanisms of analgesic action of ECS especially concerning reduction in neuropathic pain in comparison to opioids and possible involvement of α_2 -adrenoceptors in antinociceptive activity of ECS. Some analgesic properties of ECS is due to their inhibitory action on cyclooxygenase-2 (COX-2). Recent evidences showed that regarding antinociceptive action of ECS along with CB₁ receptors most significant receptors are PPAR-alpha and TRPV receptors. There are controversial data concerning the influence of ECS on cognitive function. Knock-out mice with the absence of CB₁ receptors have showed improved memory and long-term potentiation proofing the significant role of ECS in the disorders of "old memories". Some data suggests that genetic or pharmacological inhibition of COX-2 activity may reduce disorders in hippocampal long-term synaptic plasticity and fear memory, as well as supports improving effects of tetrahydrocannabinoids (THC) on neurodegenerative processes such as Alzheimer's disease, because THC facilitates to marked expression of an important endopeptidase neprilysin for degradation of AB proteins. A number of evidence indicates the possible involvement of ECS in schizophrenia and major depressive disorders. Assumingly such beneficial effect of ECS is associated with M1/M2 microglial polarization process.

In conclusion it is suggested that ECS as natural ligand for their corresponding receptors provide wide spectrum of pharmacological effects may become an interesting targets for future therapeutic intervention.

Keywords: endocannabinoids, CB₁, CB₂-receptors, anandamide, arachidonoylglycerol, adenylylcyclase, neurotransmitter, mitogen-activated protein kinase, cyclooxygenase-2, pain, nociception, microglia

РЕЗЮМЕ

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ЭНДОКАННАБИНОИДНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ (ОБЗОР)

Гонгадзе М.В., Пачкориа К.З., Окуджава М.В., Антелава Н.А., Гонгадзе Н.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент медицинской фармакологии, Грузия

Статья посвящается эффектам воспроизводимых эндоканнабиноидами путем стимуляции их одноименных рецепторов. В настоящее время идентифицировано наличие трех

типов эндоканнабиноидов (ЭК), таких как: анандамид (АА), 2-арахидоно глицерол (АГ) и пальмитоилэнантоламид (РЕ), реализующих свои эффекты путем активации СВ₁ и СВ₂ ЭК рецепторов. АА проявляет более выраженную аффинность к СВ₁ рецепторам, в то время как 2-АГ обладает равной аффинностью к обеим - СВ₁ и СВ₂ рецепторам, в отличие от РЕ, который в основном связывается с уникальными СВ₂ «похожими» рецепторами. СВ₁ рецепторы локализованы в центральной и периферической нервной системах будучи идентифицированы в большом количестве в коре головного мозга, в базальных ганглиях, в спинном мозге, в мозечке, в гиппокампе и в обфакторном тракте, являясь ответственными в модуляции ЭК когнитивной функции, памяти, поведения, эмоции и локомоторной активности. Их локализацией в периакедуктальном сером веществе и в дорзальном спинном мозге может быть объяснено вовлечение ЭК в модуляции и перцепции болевых ощущений. Ко-локализация СВ₁ рецепторов с ороксинергической системой латерального гипоталамуса свидетельствует об их возможном участии в пищевом поведении. СВ₂ рецепторы идентифицированы в клетках иммунной системы (селезенка, макрофаги). Следует отметить, что ЭК могут играть определенную роль в фертильности и пре- и постнатальном развитии. Стимуляция ЭК рецепторов ассоциируется с активации MAPK, РИ/РКВ и MEK/ЕРК сигнальных путей с увеличением активности различных транскрипторных факторов. СВ₁ рецепторы также вовлечены в нейрональное возбуждение путем изменения синаптического входа, подразумевающего ретроградную трансмиссию и пресинаптическую ингибицию с уменьшением выделения нейротрансмиттера. В статье также акцентировано внимание на ионные механизмы выделения ЭК и стадии их синтеза, также как и на участие транспортера в процессе захвата ЭК нейронами и астроцитами. Помимо этого, предлагаются механизмы антиноцицептивного действия ЭК, особенно при нейропатической боли, при которой они порой проявляют более выраженную эффективность в сравнении с опиоидами при возможном участии альфа-2 адренорецепторов. Часть антиноцицептивной активности ЭК обусловлена их ингибирующим влиянием на циклооксигеназу-2. Недавние исследования свидетельствуют что в болеутоляющем действии ЭК вместе СВ₁ рецепторами участвуют TRPV и PPAR рецепторы. В отношении влияния ЭК на когнитивную функцию имеются противоположные данные. У «нокаутированных» мышей с отсутствием СВ₁ рецепторов улучшалась память и длительная потенциация свидетельствующая о значимой роли ЭК в расстройстве «старой» памяти. Некоторые данные указывают, что генетическая или фармакологическая ингибиция активности циклооксигеназы-2 сопряжена с уменьшением расстройств в гиппокампальной длительной синаптической пластичности и памяти, также как и способствует поддержке положительных, улучшающих эффектов тетрагидроканнабиноидов на нейродегенеративные процессы, например болезни Альцгеймера, вследствие увеличения экспрессии эндопептидазы деградирующей АВ протеины. Часть исследования указывает на возможное участие ЭК в шизофрении и депрессивных расстройств путем улучшения симптомов этих заболеваний. Предположительно эти благоприятные эффекты ЭК ассоциированы с процессами поляризации М1/М2 микроглий.

В заключении можно отметить, что ЭК являющиеся природными лигандами соответствующих ЭК рецепторов обладают широким спектром фармакологических эффектов, которые могут стать в будущем интересными мишенями для терапевтической интервенции.

რეზიუმე

ენდოკანაბინოიდების რეცეპტორებით განპირობებული ცენტრალური და პერიფერიული ეფექტები (მიმოსილება)

მ. ღონდაძე, ქაჭკორია, მ.ოკუჯავა, ნანთელავა, ნ.გონგაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამედიცინო ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

სტატია ეხება ენდოკანაბინოიდების მოქმედებას მათი თანამოსახელე რეცეპტორების სტიმულაციის შედეგად. ამჟამად კარგად არის დადგენილი სამი ტიპის ენდოკანაბინოიდების (ეკ) არსებობა, როგორცაა: ანანდამიდი (აა), არაქიდინოგლიცეროლი(2-აგ) და პალმიტოილეთანოლამიდი (პე), რომელთა ეფექტებიც რეალიზდება CB_1 და CB_2 ეკ რეცეპტორების აქტივაციით. ანანდამიდი პარციული აგონისტია ორივე რეცეპტორის მიმართ, უფრო მაღალი აფინურობით CB_1 რეცეპტორებისადმი, მაშინ როდესაც 2-აგ ავლენს თანაბარ აგონისტურ თვისებებს ორივე რეცეპტორის მიმართ პე-თან შედარებით, რომელიც უერთდება CB_2 -ის მაგვარ უნიდენტალურ რეცეპტორებს. CB_1 რეცეპტორები ჩართულია ნეირონულ აგზნებაში სინაპსური შესავლის შემცირებით, რაც გულისხმობს რეტროგრადულ ტრანსმისიას და პრესინაპსურ ინჰიბიციას ნეიროტრანსმიტერის გამოსავის უფლების დაქვეითებით. სტატიაში ასევე აღწერილი ეკ პროდუქციის იონური მექანიზმები და მათი სინთეზის საფეხურები, ისევე როგორც ტრანსპორტერის მონაწილეობა ეკ მიტაცების პროცესში ნეირონებისა და ასტროციტების მიერ. ამასთან ერთად წარმოდგენილია ეკ ანალგეზიური მოქმედების მექანიზმები განსაკუთრებით ნეიროპათიური ტკივილის მიმართ ოპიოიდებთან შე-

დარებით და ალფა-2 ადრენორეცეპტორების შესაძლო მონაწილეობა ეკ-ის ანტინოციცეპტურ მოქმედებაში. ეკ-ის ანალგეზიური თვისებები ნაწილობრივ განპირობებულია ციკლოოქსიგენაზა-2-ზე (ცოგ-2) მათი მაინჰიბირებელი ეფექტით. არსებული მონაცემების მიხედვით ეკ-ის ანტინოციცეპტური მოქმედების რეალიზაციაში CB_1 რეცეპტორებთან ერთად მონაწილეობს PPAR-ალფა და TRPV რეცეპტორები. ეკ-ის კოგნიტურ ფუნქციაზე ზეგავლენის მხრივ მონაცემები წინააღმდეგობრივია. კერძოდ, ე.წ. "ნოკაუტირებულ" თავგებში CB_1 რეცეპტორების არ არსებობით ადგილი ჰქონდა მეხსიერების და ხანგრძლივი პოტენციალის გაუმჯობესებას, რითაც დასტურდება ეკ მნიშვნელოვანი მონაწილეობა "ძველი მეხსიერების" დარღვევების პროცესში. ზოგიერთი მონაცემი მიუთითებს, რომ ცოგ-2-ის აქტივობის ფარმაკოლოგიური და გენეტიკური ინჰიბიციით შესაძლებელია შემცირდეს დარღვევები პიპოკამპის ხანგრძლივი სინაპსური პლასტიურობისა და მეხსიერების მხრივ, ისევე როგორც გაუმჯობესდეს ტეტრაპიდროკანაბინოიდების პოზიტიური ეფექტები, კერძოდ, მათი ზეგავლენა ნეიროდეგენერაციულ პროცესებთან მიმართებაში, მაგ. ალცჰაიმერის დაავადების დროს, როდესაც ეკ ზრდიან ენდოპეპტიდაზა ნეპრილიზინის ექსპრესიას, რომელიც ხელს უწყობს AB პროტეინების დეგრადაციას. ზოგიერთი მონაცემებით მტკიცდება ეკ-ის მონაწილეობის საკითხი დეპრესიული ხასიათის დარღვევებისა და შიზოფრენიის დროს. სავარაუდოდ, ეკ-ის აღნიშნული სასარგებლო ეფექტები ასოცირდება M1/M2 მიკროგლიურ პოლარიზაციის პროცესებთან.

დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ ეკ-ი როგორც ბუნებრივი ენდოგენური ლიგანდები თავისი თანამოსახელე რეცეპტორების მიმართ ხასიათდება ფარმაკოლოგიური აქტივობის ფართო სპექტრით, რომელიც შესაძლოა მომავალში საინტერესო სამიზნედ მოგვევლინოს თერაპიული ინტერვენციის თვალსაზრისით.

РЕНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ МУКОЗО-АДГЕЗИВНОГО ФИТОГЕЛЯ «БИОТРИТ» У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ОРАЛЬНЫЕ АППЛИКАЦИИ ПЕРОКСИДИРОВАННОГО ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА

Степан В.Т., Федорук О.С.

ВГУЗ Украины “Буковинский государственный медицинский университет”, Украина

Ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав пищевых жиров, легко подвергаются перекисному окислению как в процессе хранения, так и процессах термической кулинарной обработки [1,3,22]. Образующиеся при этом продукты перекисаации (гидроперекиси, альдегиды, кетоны, другие соединения) оказывают токсическое действие на организм [7,20]. Установлено патогенное влияние перекисного подсолнечного масла (ППМ) на состояние тканей ротовой полости [12,18]. Избежать патологических последствий потребления ППМ можно с помощью флавансодержащих средств [2,17].

Особого внимания заслуживает хорошо зарекомендовавший себя в эксперименте и в клинике препарат Биотрит, в состав которого входят биофлавоноиды из проростков пшеницы [4,6,10-11,21,24].

Целью исследования явилось определить ренопротекторное действие фитогеля «Биотрит» при воздействии перекисного подсолнечного масла в эксперименте.

Материал и методы. Для получения ППМ нерафинированное подсолнечное масло нагревали при +180 °С в присутствии 1,5% H₂O₂ (30%) в течение 60 минут.

В исследовании использован мукозо-адгезивный фитогель «Биотрит», производства Научно-производственной ассоциации «Одесская биотехнология» [25].

Опыты проведены на 18 белых крысах линии Вистар (самки, 4-5 мес., 210±12 г), распределенных в 3 равные группы: I – контроль, получала комбикорм, рецептура которого представлена в таблице 1. II и III группы получали такой же рацион, однако дополнительно им делали оральные аппликации ППМ в дозе 0,5 мл на крысу ежедневно в течение 5 дней. Крысы III группы за 30 минут до аппликации ППМ получали аппликацию геля «Биотрит» в дозе 0,5 мл на крысу в течение 5 дней.

Разрешение на проведение исследования и дизайн эксперимента одобрены Комиссией по биоэтике ВГУЗ Украины “Буковинский государственный медицинский университет”, как полностью соответствующие Европейским и Национальным нормативным требованиям к вопросам биоэтики.

На 6 день после эвтаназии у животных извлекали почки, и

в их гомогенате определяли уровень биохимических маркеров воспаления [5]: активность эластазы по гидролизу синтетического субстрата [15], содержание малонового диальдегида (МДА) тиобарбитуровым методом [16], активность каталазы [9], уреазы [8], лизоцима [13]. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ) [17], а по отношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по А.П. Левицкому [10,25].

Комбикорм состоял из крахмала кукурузного – 250 г/кг, шрота соевого – 150 г/кг, овальбумина – 50 г/кг, сахара – 500 г/кг, минеральной – 40 г/кг и витаминной смесей – 10 г/кг. Минеральную и витаминную смеси для комбикорма готовили в соответствии с рекомендациями [26]. Минеральная смесь состояла из кальция цитрата – 308 г/кг, кальция карбоната – 100 г/кг, CaHPO₄×2H₂O – 112,8 г/кг, K₂HPO₄ – 218,8, KCl – 124,3 г/кг, NaCl – 100 г/кг, MgO₃ – 20 г/кг, FeSO₄×7H₂O – 15 г/кг, MnSO₄×H₂O – 0,201 г/кг, Cu SO₄×5H₂O – 0,078 г/кг, KI – 0,041 г/кг, ZnSO₄×7H₂O – 0,190 г/кг, NaF – 0,507 г/кг. Минеральная смесь состояла из витамина А (ретинол ацетата) – 200 тыс. МЕ (2 мл), витамина D3 – 40 мг, витамина B2 – 80 мг, никотинамида – 320 мг, витамина B6 (2 табл. “Лисобакта”), витаминов B1, Bc (8 капсул “Неуробекса”), витамина E – 40 мг, крахмала кукурузного – до 1 кг.

Анализ продуктов перекисаации и жирнокислотного состава масла проводили в соответствии с рекомендациями [11].

Результаты опытов подвергали стандартной статобработке [20] методами вариационной статистики с использованием принципа нулевой гипотезы. В работе задействованы программные пакеты MS Excel v.14.0.6023.1000 (создание базы числовых данных) и Statistica v.7.0. Использован критерий t Стьюдента, нулевая гипотеза опровергалась при значениях уровня p<0,05.

Результаты и их обсуждение. В таблице 2 показано, что после термической обработки подсолнечного масла в нем увеличилось содержание диеновых конъюгатов в 6 раз, а содержание МДА почти в 14 раз, снизилось содержание линолевой кислоты (C_{18:2}).

Таблица 1. Состав комбикорма для крыс

Компоненты	Содержание, %
зерно пшеницы измельченное	80
соевый шрот	15
минеральная смесь [24]	4
витаминная смесь [24]	1

Таблица 2. Показатели перекисного окисления подсолнечного масла

Показатели	Нативное подсолнечное масло	ППМ
диеновые конъюгаты, ммоль/л	2,5	15,0
МДА, ммоль/л	0,51	6,92
линолевая кислота, %	53,8	52,7

Таблица 3. Влияние геля «Биотрит» на уровень маркеров воспаления в почках у крыс, получавших оральные аппликации ППМ

Группы	Эластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
Контроль (n=6)	327±12	33,0±1,8
ППМ, 5 дней (n=6)	391±24 p<0,05	49,6±3,7 p<0,001
ППМ, 5 дней + гель «Биотрит» (n=6)	345±16 p>0,3; p ₁ >0,05	37,2±0,9 p<0,05; p ₁ <0,01

примечание: p – в сравнении с I группой; p₁ – в сравнении со II группой

Таблица 4. Влияние геля Биотрит на активность каталазы и АПИ в почках у крыс, получавших оральные аппликации ППМ

Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
Контроль (n=6)	5,78±0,18	1,75±0,08
ППМ, 5 дней (n=6)	5,76±0,06 p>0,05	1,16±0,10 p<0,01
ППМ, 5 дней + гель «Биотрит» (n=6)	5,86±0,04 p>0,05; p ₁ >0,05	1,58±0,07 p>0,05; p ₁ <0,05

примечание: см. таблицу 3

Таблица 5. Влияние геля «Биотрит» на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в почках у крыс, получавших оральные аппликации ППМ

Группы	Уреаза, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг	Степень дисбиоза
Контроль (n=6)	0,73±0,02	1416±33	1,00±0,13
ППМ, 5 дней (n=6)	0,83±0,03 p<0,05	1343±33 p>0,05	1,20±0,18 p>0,3
ППМ, 5 дней + гель «Биотрит» (n=6)	0,74±0,05 p>0,5; p ₁ >0,05	1430±13 p>0,3; p ₁ <0,05	1,01±0,15 p>0,5; p ₁ >0,3

примечание: см. таблицу 3

В таблице 3 представлены результаты определения уровня маркеров воспаления в почках крыс, получавших ППМ. Выявлено, что достоверно возрастают оба показателя: активность эластазы на 20%, содержание МДА – на 50%. Оральные аппликации геля «Биотрит» снижают оба показателя воспаления.

В таблице 4 представлены результаты определения активности антиоксидантного фермента каталазы и индекса АПИ. Выявлено, что активность каталазы не изменяется ни при введении ППМ, ни после аппликации геля «Биотрит».

В то же время индекс АПИ достоверно снижается, свидетельствуя о нарушении баланса антиоксидантных и прооксидантных систем в пользу последних. Оральные аппликации геля «Биотрит» восстанавливают баланс этих систем.

В таблице 5 представлены результаты определения в почках активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза. Из таблицы явствует, что у крыс, получавших ППМ, в почках достоверно возрасла активность уреазы, свидетельствующая о росте бактериального обсеменения, которое уменьшается под влиянием оральных аппликаций геля «Биотрит». Активность лизоцима в почках крыс, получавших ППМ, несколько снижается, однако аппликации геля «Биотрит» ее достоверно повышают. Введение ППМ и аппликации Биотрита не оказывают статистически достоверного влияния на степень дисбиоза в почках.

Таким образом, потребление перекисленного подсолнечного масла вызывает развитие нефропатии, о чем свидетельствует рост маркеров воспаления и микробного об-

семенения. Ведущим патогенетическим механизмом в этом процессе является усиление перекисного окисления липидов. Оральные аппликации геля «Биотрит» снижают интенсивность перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует снижение содержания МДА и увеличение индекса АПИ, а также повышение активности лизоцима.

Выводы

1. Потребление перекисленных пищевых жиров вызывает развитие нефропатии у экспериментальных животных.
2. Предупредить развитие пероксидной нефропатии возможно с помощью оральных аппликаций фитогеля «Биотрит».

ЛИТЕРАТУРА

1. Левицкий А.П., Маник И.Г., Демьяненко С.А., и др. Анти-вирусные и иммуномодулирующие свойства препарата из проросшего зерна пшеницы. Фитотерапия. Часопис. 2009; 3: 43-46.
2. Левицкий А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А., и др. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации. Одесса, 2010. 1-16.
3. Волик Н.А., Белоклицкая Г.Ф. Новый адаптоген «Биотрит» в комплексном лечении заболеваний пародонта. Вісник стоматології. 2000; 5: 28-30.
4. Воскресенский О.Н., Левицкий А.П., Воскресенский О.Н. Перекиси липидов в живом организме. Вопросы медицинской химии. 1970; 16(6): 561-581.

5. Гаврикова Л.М., Сегень И.Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтологической инфекцией челюстно-лицевой области. *Стоматология*. 1996; Спец-выпуск: 49-50.

6. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах. *Лабораторная диагностика*. 1999; 4: 45-46.

7. Демьяненко С.А., Левицкий А.П., Макаренко О.А. Влияние биотрита на состояние слизистой оболочки полости рта крыс при токсическом гепатите на фоне дисбиоза. *Вісник стоматології*. 2010; 1: 4-7.

8. Демьяненко С.А. Мукопротекторные и гепатопротекторные свойства проростков пшеницы. *Вісник стоматології*. 2008; 5-6: 10-14.

9. Лабуш Ю.З. Розвиток стоматиту у щурів, які вживали перекиснену соняшникову олію. *Вісник стоматології*. 2018; 2(103): 17-20.

10. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков. *Одесса: КП ОГТ*, 2005. 1-74.

11. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Хоذاков И. В. Методы исследования жиров и масел. *Одесса: КП ОГТ*, 2015. 32.

12. Левицкий А.П., Стефанов А.В. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации. К.: ГФЦ, 2002. 15.

13. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Демьяненко С.А. Методы экспериментальной стоматологии (учебно-методическое пособие). Симферополь: Тарпан, 2018. 78.

14. Марков А.В., Лабуш Ю.З. та ін. Лікувально-профілактична дія флаванвісних антидисбіотичних засобів на слизову оболонку порожнини рота щурів, які отримували перекисну соняшникову олію. *Фітотерапія*. Часопис. 2018; 2: 33-35.

15. Марков А.В. Вплив переокисненої соняшnikової олії на стан пародонта щурів. *Вісник стоматології*. 2018; 2(103): 14-17.

16. Патент № 43140 UA. МПК 2009 G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Левицкий А. П., Денга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. № у 2008 15092 від 26.12.2008. Опубл. 10.08.2009. *Бюл. № 15*.

17. Плавинский С.Л., Плавинская С.И. Повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов как фактор риска смерти в проспективном исследовании. *Физиология человека*. 2002; 28(1): 116-120.

18. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А. и соавт. Применение мукозальных гелей в стоматологии: методические рекомендации. *Одесса: КП ОГТ*, 2012. 20.

19. Саркисян В.А., Кочеткова А.А., Бессонов В.В. и соавт. Токсикологическая характеристика основных продуктов окисления липидов. *Вопросы питания*. 2016; 85(6): 80-85.

20. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР, 2012. 379.

21. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Денга О.В. и соавт. Фитоадаптогены в профилактике и лечении кариеса зубов. *Одесса: КП ОГТ*, 2013. 119.

22. Фитогель «Биотрит». РЦ У 20.4-13903778-032/4:2014 к ТУ У 20.4-13903778-032:2012 «Фитогели». Заключение МЗУ № 05.03.02-07/43417 от 03.07.2014.

23. Эггум Б. Методы оценки использования белка животными. М.: Колос, 1977. 189.

24. Khajuria A. Lipid peroxidation. *Everyman's Sci*. 1997; 32(3): 109-113.

25. Levitsky A.P., Makarenko O.A., et al. The experimental prophylaxis of the peroxide periodontitis by antidysbiotic means. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 72(2): 682-693.

26. Wolter R., Jean Cl. Rancissement et antioxydation des lipides en nutrition. *Neuropeptides*. 1998; 32(1): 203-210.

SUMMARY

RENOPROTECTIVE EFFECT OF THE BIOTRIT MUCO-SO-ADHESIVE PHYTOGEL IN RATS, RECEIVING ORAL APPLICATIONS OF OXIDIZED SUNFLOWER OIL

Stepan V., Fedoruk A.

HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Ukraine

Oral applications of peroxidised sunflower oil (PSO) cause development of nephropathy, which can be prevented with the help of oral applications of the Biotrit phyto-gel containing bioflavonoids from wheat seedlings. The purpose of this work was to determine the renoprotective effect of the Biotrit phyto-gel under the influence of PSO on rats.

The experiments were carried out on 18 white Wistar rats (females, 4-5 months, 210±12 g), divided into 3 equal groups: the first – control, received compound feed. The 2nd and 3rd groups received the same diet; however, they additionally undergo oral applications of PSO at a dose of 0.5 ml per rat daily for 5 days. Rats of the 3rd group 30 minutes before the application of PSO received application of the "Biotrit" gel in a dose of 0.5 ml per rat for 5 days. After euthanasia of animals, kidneys were removed on the 6th day and the level of biochemical markers of inflammation and the content of malonic dialdehyde (MDA), urease and lysozyme were determined in the homogenate of the latter.

Under the action of PSO both indicators significantly increase: elastase activity by 20%, and MDA content by 50%. Oral applications of the "Biotrit" gel reduce both indicators of inflammation. Catalase activity does not change both with the introduction of PSO and after application of the Biotrit gel. In rats treated with PSO, urease activity in the kidneys significantly increases, indicating an increase in bacterial contamination, which decreases under the influence of oral applications of the Biotrit gel.

The consumption of peroxidised fats causes the development of nephropathy in experimental animals. To prevent the development of peroxide nephropathy, one can use oral applications of "Biotrit" phyto-gel

Keywords: kidneys, nephropathy, oral cavity, peroxidised oil, phyto-gel, bioflavonoids.

РЕЗЮМЕ

РЕНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ МУКОЗО-АДГЕЗИВНОГО ФИТОГЕЛЯ «БИОТРИТ» У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ОРАЛЬНЫЕ АППЛИКАЦИИ ПЕРОКСИДИРОВАННОГО ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА

Степан В.Т., Федорук О.С.

Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Украина

Оральные аппликации перекисного подсолнечного масла (ППМ) вызывают развитие нефропатии, которую можно предупредить с помощью оральных аппликаций фитогеля «Биотрит», содержащего биофлавоноиды из проростков пшеницы.

Целью исследования явилось определение ренопротекторного действия фитогеля «Биотрит» при воздействии пероксидного подсолнечного масла в эксперименте.

Опыты проведены на 18 белых крысах линии Вистар (самки, 4-5 мес., 210±12 г), распределенных на 3 группы, по 6 крыс в каждой: I – контроль, получала комбикорм; II и III группы получали такой же рацион, однако дополнительно им делали оральные аппликации ППМ в дозе 0,5 мл на крысу ежедневно в течение 5 дней. Крысы III группы за 30 минут до аппликации ППМ получали аппликацию геля «Биотрит» в дозе 0,5 мл на крысу в течение 5 дней. После эвтаназии животных на 6 день извлекали почки и в их гомогенате определяли уровень биохимических маркеров воспаления, содержание малонового диальдегида (МДА), уреазы и лизоцима.

Под действием ППМ достоверно возрастает активность эластазы на 20%, содержание МДА – на 50%. Активность каталазы не изменяется как при введении ППМ, так и после аппликации геля «Биотрит». У крыс, получавших ППМ, в почках достоверно возрастает активность уреазы, свидетельствующая о росте бактериального обсеменения, которое уменьшается под влиянием оральных аппликаций геля «Биотрит».

Потребление переокисленных пищевых жиров у экспериментальных животных вызывает развитие нефропатии. На основании результатов проведенного исследования авторами делается вывод о целесообразности применения оральных аппликаций фитогеля «Биотрит» для предупреждения развития пероксидной нефропатии.

რეზიუმე

მუკოზოდაცვეზიური ფიტოგელ “ბიოტრიტის” რენოპროტექტორული მოქმედება ვირთაგვებში პეროქსიდული მზესუმზირის ზეთის ორალური აპლიკაციის პირობებში

ვ.სტეპანი, ო.ფედორუკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

პეროქსიდული მზესუმზირის ზეთის ორალური აპლიკაცია იწვევს ნეფროპათიის განვითარებას, რისი

თავიდან აცილებაც შესაძლებელია ბიოფლავონოიდების შემცველი ფიტოგელ “ბიოტრიტის” ორალური აპლიკაციების საშუალებით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფიტოგელ “ბიოტრიტის” რენოპროტექტორული ეფექტის განსაზღვრა პეროქსიდული მზესუმზირის ზეთის ზემოქმედებისას ექსპერიმენტში.

ექსპერიმენტი ჩატარდა Wistar-ის ხაზის 18 თეთრ ვირთაგვებზე (მდედრი, 4-5 თვის ასაკის, მასით 210±12 გრამი), რომლებიც განაწილდა სამ ჯგუფად, თითოეულში 6 ცხოველი: I – საკონტროლო, ცხოველები იღებდნენ კომბიკორმს; II და III ჯგუფების ცხოველები იღებდნენ ანალოგიურ რაციონს, დამატებით პეროქსიდული მზესუმზირის ზეთის ორალური აპლიკაციით, დოზით 0,5 მლ ყოველდღიურად, ხუთი დღის განმავლობაში.

III ჯგუფის ცხოველები აპლიკაციამდე 30 წუთით ადრე იღებდნენ ფიტოგელ “ბიოტრიტის” აპლიკაციას, დოზით 0,5 მლ ყოველდღიურად, ხუთი დღის განმავლობაში. მეექვსე დღეს ცხოველების ევთანაზიის შემდეგ ხდებოდა თირკმელების ამოკვეთა და მათ ჰომოგენატში ანთების ბიოქიმიური მარკერების დონის, მალონური დიალდეჰიდის, ურეაზას და ლიზოციმის შემცველობის განსაზღვრა.

პეროქსიდული მზესუმზირის ზეთის ზემოქმედებით ელასტაზას აქტივობამ სარწმუნოდ მოიმატა 20%-ით, მალონური დიალდეჰიდისა – 50%-ით. კატალაზას აქტივობა არ შეცვლილა არც პეროქსიდული მზესუმზირის ზეთის შეყვანისას, არც “ბიოტრიტის” აპლიკაციის შემდეგ.

ცხოველებს, რომელნიც იღებდნენ პეროქსიდული მზესუმზირის ზეთს, თირკმელებში სარწმუნოდ მომატებული აქვთ ურეაზას აქტივობა, რაც მოწმობს ბაქტერიული მოთესვიანობის ზრდის შესახებ და მცირდება გელ “ბიოტრიტის” ორალური აპლიკაციების შემდეგ.

პეროქსიდული საკვები ცხიმების გამოყენება ექსპერიმენტულ ცხოველებში იწვევს ნეფროპათიის განვითარებას. ჩატარებული კვლევის შედეგების საფუძველზე ავტორები დაასკნინან ფიტოგელ “ბიოტრიტის” ორალური აპლიკაციების გამოყენების მიზანშეწონილობის შესახებ პეროქსიდული ნეფროპათიის განვითარების თავიდან აცილების მიზნით.

ANATOMICAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE STEMS AND LEAVES OF *DAPHNE ALBOWIANA* WORONOW EX POBED

¹Moshiashvili G., ¹Mchedlidze K., ¹Aneli J., ¹Mshvildadze V., ²Legault J.

¹Tbilisi State Medical University Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia;

²University of Quebec in Chicoutimi, Canada

The genus *Daphne* L. is one of the most diverse in the *Thymelaeaceae* family with over 90 described species [11,20]. This genus is widely distributed across the Old World, mainly in East Asia. Eight species of *Daphne* are found in Georgia: *D. mezereum* L., *D. pontica* L., *D. albowiana* Woronow ex Pobed. (*D. pontica* subsp. *haematocarpa* Woronow), *D. glomerata* Lam. (*D. imerica* C.Koch); *D. caucasica* Pall., *D. axilliflora* (Keissl.) Pobed. (*D. caucasica* Pall. var. *axilliflora* Keissl.); *D. transcaucasica* Pobed. (*D. oleoides* auct.) and *D. pseudosericea* Pobed., Among these *D. axilliflora* (Keissl.) Pobed. and *D. pseudosericea* Pobed. are endemic species of the Caucasus [1].

Several species of the genus *Daphne* are used in traditional medicine, especially in China and the Middle East. They are used for the treatment of gonorrhoea, cutaneous affections, aches, rheumatism, tumours, malaria and inflammations [4,6,8]. Different studies have shown that extracts and compounds isolated from different *Daphne* species possess significant antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, antiviral and a number of other effects [6,8,9,12-14,19,21].

The chemical composition of the genus *Daphne* is quite diverse as observed in the various classes of secondary metabolites reported from multiple species of this genus. The most important classes of compounds obtained are coumarins, flavonoids, lignans and terpenoids [5,9,12,14,21].

D. albowiana is found in Anatolia and the Caucasus. In Georgia the plant is mostly found in the western part of the country, where it forms small local groves. These are deciduous shrubs growing up to 1 m. The stems are thin, glabrous with greyish-brown bark, covered with scars of fallen leaves. Leaf surface is glabrous, coriaceous; adaxial part glossy, abaxial side pale green; blade is reverse ovate-lanceolate or elongate - ellipsoid, sessile, 5-7 cm long, 2-3 cm wide, slightly acute at the tip. Flowers grow in pairs, bisexual, 4-merous, calyx tubular, in the axils of apical leaves. Perianth tubes are about 10-12 mm long, greenish-yellow, glabrous. Four folded lobes of the perianth elongate-lanceolate, pointed, folded back during flowering. Stamens 8, twice as many as calyx lobes, in two series, filaments short or absent, attached to the base of the perianth tube. The ovary is superior, glabrous, sessile, style capitate. The fruit is a bright red drupe. [1,4].

The stable diagnostic traits the study was focused on include: the form, type and distribution pattern of trichomes; shape and interposition of the leaf's epidermal cells; type and position of stomata; structure of the leaf's parenchyma; details of the vascular tissue's structure and the presence and form of intracellular structures [2,3].

The aim of the study was to determine the stable diagnostic traits of the stems and leaves of *Daphne albowiana* Woronow ex Pobed. and the biological activity of extracts obtained from them. The identified diagnostic characteristics provide referential data for the correct identification of the plant material of *D. albowiana*. The results of biological activity assays provide valuable information for the assessment of this species' potential in the medical field.

Material and methods. *Plant material.* The plant material of *D. albowiana* was obtained in 2018 the Guria region of Georgia, in the forested surroundings of the village Bakhmaro. The plant

material was identified and collected by J. Aneli. A voucher specimen is kept in the I.Kutateladze Institute herbarium (specimen code #12743).

Anatomical analysis. Samples for microscopic slides were prepared from living, non-fixed material with a metal razor. Longitudinal, transverse and epidermal sections were prepared from the shoots, the medial part of the leaf blade and the leaf central vein. The samples were stained with a safranin solution for 24 hours and were placed on a glass slide in a drop of glycerine. An optical microscope Carl Zeiss, Jeneval was used for the micro-structural study. Images were obtained by a digital camera (Canon Digital IXVS75).

Extraction. Extracts of *D. albowiana*'s joined leaves and stems were obtained by a 3 stage reflux extraction with increasing solvent polarity by hexane, chloroform and methanol. The dry extracts were used to assess the species' biological activity *in vitro*. The samples are designated as follows: Mx (methanol extract), Cx (hexane extract) and Hx (chloroform extract).

Biological tests. Antioxidant activity. Fluorescence was measured on an automated plate reader (Fluoroskan Ascent FL) using an excitation wavelength of 485 nm and an emission wavelength of 530 nm.

2',7'-dichlorofluorescein-diacetate (DCFH-DA) assay: activity was evaluated on WS1 cells. To assess antioxidant activity, the cells were incubated for 1 hour with a growing concentration of samples, and then 100 μ L of tert-butylhydroperoxide was added (final concentration of 200 μ M). Fluorescence was measured after tert-butylhydroperoxide addition and 90 minutes. Antioxidant activity is expressed as the concentration of extract inhibiting 50% (IC50) of DCFH oxidation when compared to untreated control, after blank subtraction [10].

Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) assay: the assay was carried out in black 384-well microplates (Nunc). Four concentrations of Trolox (the control standard) were used (1.56; 3.13; 6.25 and 12.5 μ M) in quadruplicate, and a gradient of 16 concentrations of the samples was prepared without replication. The fluorimeter was programmed to record the fluorescence of fluorescein every minute after addition of 375 mM of 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH), for a total of 60 min. The final results were calculated using the net area under the curves of the sample concentrations for which decrease of at least 95% of fluorescence was observed at 60 min. ORAC values were expressed in micromoles of Trolox equivalents (TE) per milligram (μ mol TE/mg) [16].

Cytotoxic activity. Activity was evaluated on A549 (lung carcinoma), DLD-1 (colorectal adenocarcinoma) and WS-1 (normal fibroblasts) cell lines using Resazurine and Hoechst tests on an automated Fluoroskan Ascent FITM plate reader (Labsystems) using excitation and emission wavelengths of 530 and 590 nm (Resazurine) and 365 nm and 460 nm (Hoechst) respectively. Etoposide (588.56 g/mol) was used as the positive control.

Resazurine tests: fluorescence was proportional to the cellular metabolic activity in each well. Survival percentage was defined as the fluorescence in experimental wells compared to that in control wells after subtraction of blank values [15].

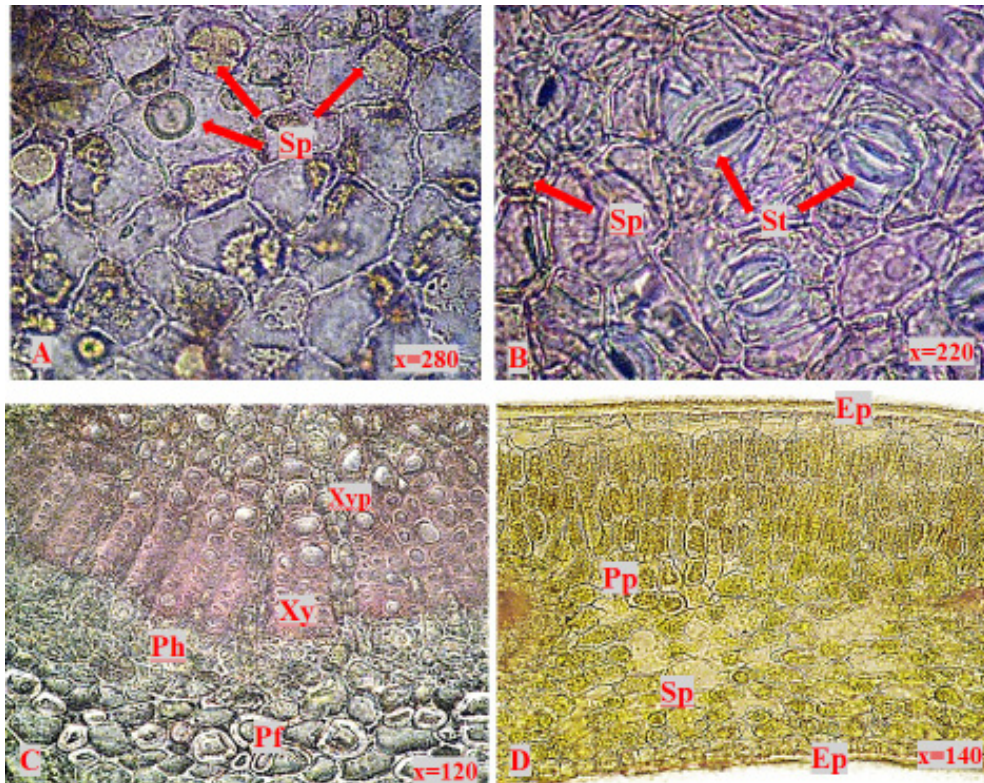


Fig. 1. *D. albowiana* - leaf structure; A – upper epidermis ; B – lower epidermis; C – vascular bundle; D – mesophyll; St- stomata; Sp – spherocrystals; Xy – xylem; Ph – phloem; Xyp – xylem parenchyma; Pf – phloem fibres; Ep – epidermis; Pp – palisade parenchyma; Sp – spongy parenchyma

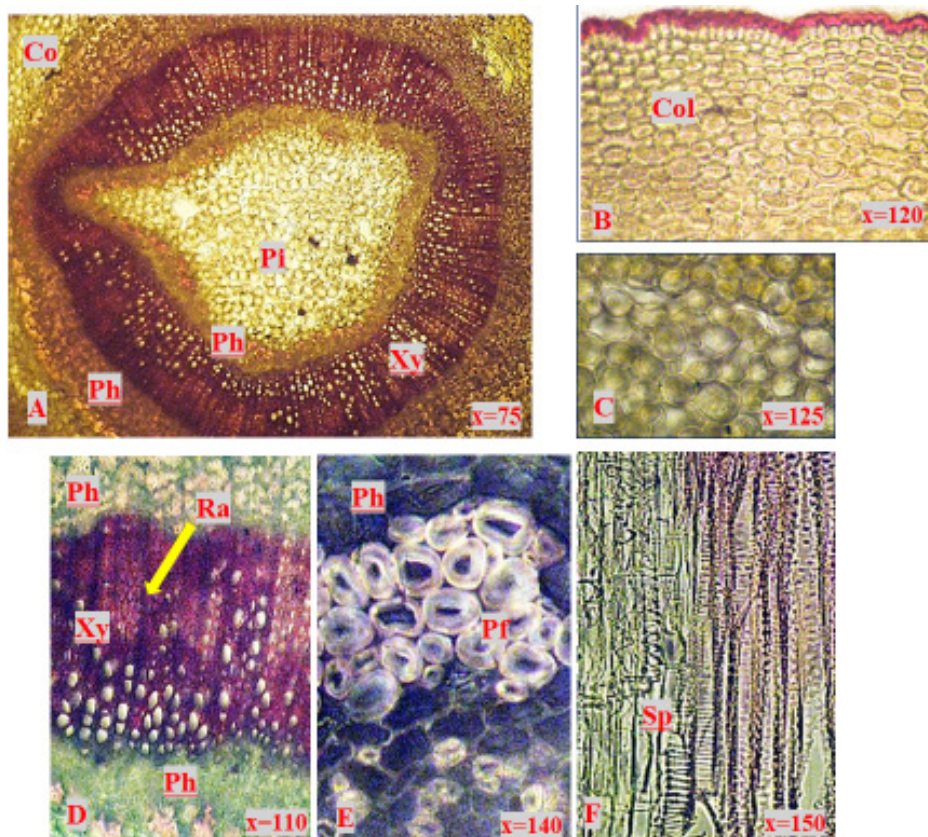


Fig. 2. *D. albowiana* – stem structure; A - transverse section of the stem; B - transverse section from cuticle to vascular cylinder; C – pith cells; D– xylem; E – phloem; F - longitudinal section of the stem; Ra - radial ray; Xy – xylem; Ph – phloem; Pf – phloem fibres; Sp – spirally thickened vessels; Col - collenchyma; Pi – pith; Co – cortex

Table 1. Antioxidant activity of *Daphne albowiana* extracts

Samples	Antioxidant on WS1 cells	ORAC
	IC50 antioxidant	μmol TE/mg
Mx	1,6±0,6 μg/ml	0,98±0,11
Hx	10±3 μg/ml	0,05±0,01
Cx	2,2±0,7 μg/ml	0,96±0,17
Quercetin	0,12±0,008 μg/ml	21,9±3,72

Table 2. Cytotoxic activity (IC₅₀) of *Daphne albowiana* extracts

Samples	Resazurine			Hoechst		
	A-549	DLD-1	WS-1	A-549	DLD-1	WS-1
Mx	>200 μg/ml	>200 μg/ml	>200 μg/ml	19±7 μg/ml	>200 μg/ml	>200 μg/ml
Hx	>200 μg/ml	>200 μg/ml	>200 μg/ml	11±4 μg/ml	115±11 μg/ml	>200 μg/ml
Cx	96±5 μg/ml	168±27 μg/ml	194±2 μg/ml	<1,563 μg/ml	100±7 μg/ml	117±7 μg/ml
Etoposide	33±4 μM (19,4 μg/ml)	36±5 μM (21,1 μg/ml)	>50 μM	3,2±0,4 μM (1,8 μg/ml)	8±2 μM (4,7 μg/m)	>50 μM

Hoechst tests: cytotoxicity was assessed with cellular DNA assay using Hoechst dye 33342. Cell lysis was performed by adding a solution of SDS (0.01%) at -80 °C before the Hoechst assay was carried out. Fluorescence was proportional to the DNA content in each well. Survival percentage was defined as the fluorescence in experimental wells compared with that in control wells after subtraction of blank values [18].

Antibacterial and antifungal tests. Antibacterial activity was evaluated using a microdilution method against *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans*. Absorbance was read using a Varioskan Ascent plate reader (Thermo Electron) at 600 nm for bacteria and 540 nm for yeasts.

Each experiment was carried out twice in triplicate. Results were expressed as mean ± standard deviation.

Results and discussion. Anatomical characteristics

The epidermis at the both surfaces of the leaves is single layered. Cells of both the upper and the lower epidermis are oriented chaotically; they are curved and with curved walls. Leaves are hypostomatic. Stomata are paracytic, chaotically dispersed on the surface of the leaf; walls of guard cells are equally thickened. The stomatal pore is spindle shaped. Cells of the upper and lower epidermis contain a very large number of inulin spherocrystals (Fig. 1).

The vascular system's texture is monocyclic and bilateral. Wood is diffuse-porous. Growth rings are not visible. Transition between primary and secondary xylem is gradual. The tracheid and vessel openings are positioned in radial files. Vessel openings are angular. Xylem parenchyma is apotracheal, scanty diffuse. The main texture of the wood is composed of thin walled fibres. Vessel openings differ by diameter. Walls of vessels are mostly characterized by spiral thickening. Large round pits present on vessels. Radial xylem rays are heterogeneous, distinctly in a single row, short, 3 to 5 cells tall. When approaching vessel openings they do not bend and do not expand through the entire length of the xylem cylinder. Phloem fibres are present in very large numbers, almost forming a continuous circle (Fig. 2).

Biological activity

Results of the antioxidant assay are shown in Table 1. As seen from the table all three sample exhibit varying levels of antioxidant activity.

Results of the cytotoxicity test are shown in Table 2. As seen from the table all of the samples have shown noteworthy cyto-

toxic activity on A549 (lung carcinoma) cells in the Hoechst test, with sample Cx (chloroform extract) having the most significant effect (IC₅₀<1,563 μg/ml). The tested extracts showed no antimicrobial activity against *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans*.

The identified cytotoxic and antioxidant activities of *D. albowiana*'s leaves and stems showcase this species to be of interest to the medicinal field. The identified structural peculiarities provide valuable information for the correct identification and standardization of the *D. albowiana* plant material.

Acknowledgments. We acknowledge Karl Girard-Lalancette, Audrey Belanger and Catherine Dussault for the biological assays. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation; grant PhD_17_34; project – “Phytochemical and biological study of *Daphne glomerata* Lam, a native species of Georgia”.

REFERENCES

- საქართველოს ფლორა, ტ. IX, გვ. 50 – 60 “მეცნიერებათა” თბილისი 1984 წ.
- ანელი ნ.ა. ანატომიკური აღნიშვნები // ქიმია და ბიოლოგია აქტიური ნივთიერების მქონე მცენარეული მარცხენი საქართველოში, თბილისი 1969 წ., გვ.148-165
- ანელი ნ.ა. ატლასი ეპიდერმის ლიქტის. თბილისი: მეცნიერება, 1975. - გვ.3-38
- ფლორა СССР, 1949 წ., ტომ XV, გვ. 490-491.
- Alfarius Eko Nugroho, Wong Chin-Piowa, Yusuke Hirasawa, Jenis Janarb, Toshio Kanedaa, Osamu Shirotac and Hiroshi Morita, Daphnane Diterpenoids from *Daphne altaica* // Natural Product Communications, 2016 Vol. 11 No. 8 1073 – 1075
- Agnihotri S., Wakode S., Agnihotri A. An overview on anti-inflammatory properties and chemoprofiles of plants used in traditional medicine. // Indian Journal of Natural Products and Resources 2010; 1(2): 150-167.
- Baek-Soo Han, a Nguyen Van Minh, b Ha-Young Choi, b Jung-Su Byun, a and Won-Gon Kim Biol; Daphnane and Phorbol Diterpenes, Anti-neuroinflammatory Compounds with Nurr1 Activation from the Roots and Stems of *Daphne genkwa* // Pharm. Bull. 2017; 40; 2205–2211.
- Baquar S.R., Medicinal and Poisonous Plants of Pakistan, Karachi: Printas Press, 1989, p. 161

9. Dar M.Y., Ara T., Akbar S., A New Prenylated Coumarin from *Daphne oleoides* and its Cytotoxic Activity // Chemistry of Natural Compounds 2019; Vol. 55, No. 1.
10. Girard-Lalancette K., Pichette A., Legault J. Sensitive cell-based assay using DCFH oxidation for the determination of pro-oxidant and antioxidant properties of compounds and mixtures: Analysis of fruit and vegetable juices. // Food Chemistry. 2009; 115: 720-726.
11. Halda J.J., Some taxonomic problems in the genus *Daphne* L. // Acta Musei Richnoviensis Sect. Nat. 1998; 5: 133-160.
12. Juskovic M., Zabar-Popovic A., Matejić J., Mihajilov-Krstev T., Manojlovic N., Vasiljević Perica. Phytochemical screening, antioxidants and antimicrobial potential of leaves of *Daphne laureola* L. // Oxidation Communications 2017; 40: 1058-1069.
13. Khodadadian Z., Hassanpour-Ezatti M., Mousavi SZ and Asgarpanah J. Analgesic and anti-inflammatory potential of aerial parts of the *Daphne mucronata* Royle extract in mice: Opioid-independent action. // Asian Pac J Trop Biomed 2016; 6(3): 198-201.
14. Kouharu Otsuki, Wei Li, Yoshihisa Asada, Chin-Ho Chen, Kuo-Hsiung Lee, and Kazuo Koike, Daphneodorins A-C, Anti-HIV Gnidimacrin Related Macrocyclic Daphnane orthoesters from *Daphne odora* // Organic Letters 2020; 1:11-15.
15. O'Brien J., Wilson I., Orton T., Pognan F., Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. // Eur J Biochem. 2000; 267 (17):5421-6.
16. Ou B., Hampsch-Woodill M., Prior R.L., Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. // J Agric Food Chem. 2001; 49(10): 4619-26.
17. Qian Sun, Fei-Fei Li, Di Wang, Jie Wu, Guo-Dong Yao, Xue Li, Ling-Zhi Li, Qing-Bo Liu, Xiao-Xiao Huangab and Shao-Jiang Song, Flavans with cytotoxic activity from the stem and root bark of *Daphne giraldii*. // Royal Society of Chemistry Advances 2016; 6: 55919-55929.
18. Rago R., Mitchen J. DNA fluorometric assay in 96-well tissue culture plates using Hoechst 33 258 after cell lysis by freezing in distilled water. // Analytical Biochemistry 1990; 191: 31-34.
19. Sovrlić M., Vasiljević P., Jušković M., Mašković P., Manojlović N. Phytochemical, Antioxidant and Antimicrobial Profiles of Extracts of *Daphne alpina* (Thymelaeaceae) L Leaf and Twig from Mt Kopaonik (Serbia). // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2015; 14(7): 1239-1248.
20. The Plant List, 2012, <http://www.theplantlist.org> Working list of all known plant species.
21. Tongur T., Erkan N., Ayranci E., Investigation of the composition and antioxidant activity of acetone and methanol extracts of *Daphne sericea* L. and *Daphne gnidioides* L. // Timur J Food Sci Technol. 2018; 55(4):1396-1406.

SUMMARY

ANATOMICAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE STEMS AND LEAVES OF *DAPHNE ALBOWIANA* WORONOW EX POBED.

¹Moshiashvili G., ¹Mchedlidze K., ¹Aneli J., ¹Mshvildadze V., ²Legault J.

¹Tbilisi State Medical University Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia; ²University of Quebec in Chicoutimi, Canada

The aim of the study was to determine the stable diagnostic traits and the biological activity of the stems and leaves of

Daphne albowiana Woronow ex Pobed., a plant native to Georgia. Biological assays of the methanol, chloroform and hexane extracts show the plant to possess cytotoxic and antioxidant activities, but no noteworthy antibacterial or antifungal activities. All extracts show cytotoxic activity on A549 (lung carcinoma) cells.

The following stable diagnostic characteristics were identified during the microstructural analysis: leaf surface glabrous, hypostomatic, dorsoventral; epidermal cells chaotic; curved with curved walls on both the upper and lower epidermis; stomata paracytic; well visible spherical crystals of inulin in leaf epidermis; leaf vascular bundles reverse-collateral; vascular system monocyclic, bilateral; wood diffuse-porous; xylem parenchyma is apotracheal, slightly diffuse; vessel walls are predominantly spirally thickened; collenchyma lamellar; radial rays in single rows, heterogeneous.

The identified cytotoxic and antioxidant activity showcase this species to be of significant interest to the medicinal field. The identified anatomical peculiarities provide valuable information for the correct identification and standardization of the *Daphne albowiana* plant material.

Keywords: *Daphne albowiana*, Plant Anatomy, Cytotoxic, Antioxidant.

РЕЗЮМЕ

АНАТОМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СТЕБЛЕЙ И ЛИСТЬЕВ *DAPHNE ALBOWIANA* WORONOW EX POBED.

¹Мошнашвили Г.М., ¹Мchedlidze К.З., ¹Анели Дж.Н., ¹Мшвильдадзе В.Д., ²Лего Ж.

¹Тбилисский государственный медицинский университет Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия; ²Квебекский университет в Шикутими, Канада

Целью исследования явилось определение стабильных диагностических признаков стеблей и листьев произрастающего в Грузии Волчеягодника головчатого (*Daphne albowiana* Woronow ex Pobed.) и биологической активности экстрактов, полученных из них.

Биологический анализ метанольного, хлороформного и гексанового экстрактов показал, что растение обладает цитотоксической и антиоксидантной активностью, однако не обладает сколь либо значимой антибактериальной или противогрибковой активностью. Все три экстракта проявляют значительную цитотоксическую активность в отношении клеток A549 (легочная карцинома).

В ходе микроструктурного анализа выявлены следующие стабильные диагностические признаки: лист бифациальный, гипостоматический, дорсовентральный; клетки эпидермиса расположены хаотично; изогнутые с изогнутыми стенками на верхнем и нижнем эпидермисах; устьица парацичные; хорошо видны сферические кристаллы инулина в эпидермисе листа; сосудистые пучки листьев обратно-коллатеральные; сосудистая система моноциклическая, билатеральная, древесина диффузно-пористая; стенки сосудов в основном спирально утолщены; колленхима пластинчатая; радиальные лучи однорядные, неоднородные.

Выявленная цитотоксическая и антиоксидантная активность растения демонстрирует, что этот вид представляет интерес для медицины. Выявленные анатомические особенности дают ценную информацию для правильной идентификации и стандартизации растительного материала *D. albowiana*.

რეზიუმე

DAPHNE ALBOWIANA WORONOW EX POBED.-ს ფოთლის და ღეროს ანატომიური თავისებურებანი და ბიოლოგიური მოქმედება

¹გ.მოშიაშვილი, ¹კ.მჭედლიძე, ¹ჯ.ანელი, ¹ვ.მშვილდაძე, ²ქ.ლეგო

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი.ჭუათაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო; ²კვებულის უნივერსიტეტი შიკაგოში, კანადა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში გავრცელებული სახეობის *Daphne albowiana* Woronow ex Pobed-ის ღეროს და ფოთლის მდგრადი სადიაგნოსტიკო ნიშნების შესწავლა და მათგან მიღებული ექსტრაქტების ბიოლოგიური აქტივობის შეფასება.

მეთანოლიანი, ქლოროფორმიანი და ჰექსანიანი ექსტრაქტების ანალიზმა აჩვენა, რომ მცენარე ხასიათდება ციტოტოქსიური და ანტიოქსიდანტური მოქმედებით, მაგრამ მას არ ახასიათებს მნიშვნელოვანი ანტიბაქტერიული და სოკოს საწინააღმდეგო მოქმედება. სამივე ექსტრაქტს გააჩნია ციტოტოქსიკური

მოქმედება ფილტვის კარცინომის (A549) უჯრედების წინააღმდეგ.

მცენარის მიკროსტრუქტურული კვლევის შედეგად დადგინდა შემდეგი სახის მდგრადი სადიაგნოსტიკო ნიშნები: ფოთლი ბიფაციალური ფორმის, ღორზოვენტრალური სტრუქტურის, ჰიპოსტომატური. ზედა და ქვედა ეპიდერმისის უჯრედები არადაავირისტებული, მრუდსახიანი და მრუდკედლიანი; ფოთლის მფარავ ქსოვილში გამოკვეთილია ინულინის სფეროკრისტალები. სავენტილაციო აპარატის განწყობა ქაოტურია, ბაგე პარაციტური აგებულების. ფოთლის გამტარი ქსოვილი ხასიათდება ჭურჭელბოჭკოვანი, უკუკოლატერალური სტრუქტურით. ტრანზიტორული სისტემა მონოციკლური, ბილატერალური; მერქანი გაფანტულჭურჭლოვანი; ჭურჭლების კედლები ძირითადად სპირალურად გარსგასქელებულია; რადიკალური სხივები ერთიანი, ჰეტეროგენული.

მცენარის გამოვლენილი ციტოტოქსიური და ანტიოქსიდანტური მოქმედება მიუთითებს, რომ ეს სახეობა მედიცინისთვის ინტერესს წარმოადგენს. კვლევის შედეგად გამოვლენილი მდგრადი სადიაგნოსტიკო ნიშნები იძლევა მნიშვნელოვან ინფორმაციას სახეობის მცენარეული მასალის სწორი იდენტიფიკაციისა და სტანდარტიზაციისთვის.

NEEDS ASSESSMENT FOR EFFECTIVE CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF PHYSICIANS IN GEORGIA

Undilashvili A., Beriashvili R., Khutsishvili L.

Tbilisi State Medical University, Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Georgia

Continuing medical education (CME) is rapidly evolving into competency-based continuing professional development (CPD) and this is driving change in self-directed CPD programs undertaken by individual practitioners as well as CPD programs or frameworks offered by CPD educators. This progression is being led by many factors including the rapid change in medical knowledge and medical practitioners along with changes in patients and society, healthcare systems and regulations [10,17]. The competencies of medical doctors should be globally applicable and transferable, readily accessible and transparent documentation of the levels of quality of educational institutions and their programs is essential [5,19]. After graduating from medical school, all doctors need to undertake lifelong training activities to maintain, update and develop their knowledge, skills and attitudes towards their professional practice [7,8,11]. Effective CPD is characterized by the presence of three factors: a clear reason why a particular CPD needs to be undertaken, learning activities appropriate to identified needs and follow up on learning [5]. The contributions of CME/CPD, a major facilitator of change in practitioner behavior, are frequently undermined by difficulties in delivery, which is often driven by the drug companies and there is relatively little evidence for its own effectiveness and efficacy. Similar deficiencies can be found in the adoption of new information and techniques. Thus, the effectiveness of educational methods aimed at improving physician performance and the health status of their patients appear inadequate to respond to

the urgent demands of health care reform [6]. Law and formal rules rarely regulate CPD, although participation in CPD activities is mandatory in some countries. Where regulations do exist, they are not rigid, even in countries which demand re-licensure or reregistration of doctors in practice. The absence of a comprehensive and well-integrated system of continuing education (CE) in the health professions is an important contributing factor to knowledge and performance deficiencies at the individual and system levels [12,18].

The formalized system of CME in Georgia was laid out in 1935. The Tbilisi Institute of Qualification Assurance had a regional function and ensured permanent professional development of physicians in Georgia and its neighboring countries. At the end of the 90s, the reform started to improve the quality of medical care in newly independent Georgia, which envisaged revising human resource development as well.

Since 2001, the function of the basic institution in the management of PME and CME was assigned to the State Medical Academy of Georgia. In 2006, the Academy merged with the Tbilisi State Medical University as the "Postgraduate Education and Continuing Professional Development Institute".

In 2018 a new phase of the continuing medical education began. According to the order No. 01-3/n of the Minister of Health, CME/CPD forms, accreditation rules and criteria were revised and approved. The old Orders were abolished, which made it difficult for the implementation of CME/CPD as a professional

development mechanism [1,2,3]. As far as the health care is in a state of continual change in Georgia, aligning training initiative with a health care improvement model in country is a useful and compatible way to approach CME/CPD realignment [4].

It is clear that teaching methods for CPD need to be pushed beyond the traditional didactic and to find ways to engage clinician-learners. Contemporary learners demand new approaches that leverage available tools, teams, and technology. Further, data are required in order to track and assess the impact of the variety of educational activities [15, 18]. At least in the context of Georgia, reporting CPD activities requires a focus on changes in competence, performance, and patient outcomes [4].

Evidence has demonstrated that CPD programs that are based on well-conceived and well-conducted needs assessments are more effective in changing physician behavior [9,16].

Needs assessment is the process of gathering information to identify the learning needs of the target audience. The needs assessment must identify the current state of the target group's knowledge/competence/performance areas and identify gaps in those areas. The most useful needs assessments are those where multiple methods are used to identify educational needs linked to improvement in patient care [9,13].

There are different types of learning needs [14]. They can be:

- 1) Self-recognized (subjective), or perceived needs: „I know what I want and need to know”.
- 2) Unknown to the learner (objective), or unperceived needs: „I don't know what I don't know”.
- 3) Miscalculated, or misperceived needs: „I think I know something that I don't”.
- 4) Emergent needs: „Now I have some new information, I realize I want or need to learn something else instead of or in addition to what I am learning now”.

Self-recognized, or perceived needs address the gap from the learners' point of view. What are they looking for? What is most important to them and their patients? A questionnaire or survey for potential attendees provide the kind of info you need. The more you are able to learn about your target audience and what their everyday problems in practice are in relation to the topic you wish to deliver, the more effective your program will be and the more likely a change in practice behaviour will occur. Then you must define the learning objectives that will help close the learning gap you have identified via the needs assessment process [20].

It is the opinion of the WFME[5] that medical schools have an important role in all phases of medical education, including CPD. There are many reasons for this:

- Medical schools represent expertise in education, research and clinical activities.
- Expertise in medical education could be used in design, methodology and evaluation of CPD.
- Expertise in research could be used in CPD to teach research methodology and critical appraisal of medical literature.
- Medical schools and university hospitals are leaders in new and innovative diagnostic and therapeutic methods to be introduced into the doctors' professional life.

CPD and retraining of licensed doctors at Tbilisi State Medical University (TSMU) is realized by Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, an educational unit of the University. By special Board of Professional Development the Institute is authorized for program accreditation on national level.

The study aims to conduct self-recognized/perceived needs assessment for CME/CPD among certified physicians work-

ing at TSMU University Clinics and TSMU affiliated clinics in Tbilisi (Capital City) and different regional cities of Georgia: Kutaisi, Batumi, Kareli; Provide quantitative and qualitative analysis of the completed questionnaires to identify discrepancies and find the differences between forecasts and actual data, recognize their causes and develop recommendations for clinical skills development, new knowledge dissemination, and barrier avoidance.

Material and methods. Medical Doctors were interviewed by specially designed on-line surveys (<https://docs.google.com/forms/>) in various regions of Georgia, including the capital. The survey included 15 questions. We received 75 responses. In order to process the obtained indices, determination of the reliability of the association coefficient and χ^2 criteria was used. Statistical processing of both quantitative and qualitative data was performed by SPSS V.19.0 program. A 95% confidence interval was considered statistically significant.

The obtained information was analysed to provide: an exact description of the issues and how they contribute to the gap; the size of the gap existing between current practice behaviour and desired behaviour; the barriers to closing the gap. Then the issues and problems were grouped and prioritised into a list of what is achievable and what can be used for future programmes.

Results and their discussion. The needs assessment survey included 15 questions. Over a five week period we received 75 responses.

Clinicians of different specialties were interviewed in various regions of Georgia, including clinics in Tbilisi (1) and different regional cities of Georgia: Kutaisi (2), Batumi (3), Kareli (4). The pie chart (Fig.1) shows distribution percentage of physicians by cities - the great majority of respondents were from Tbilisi.

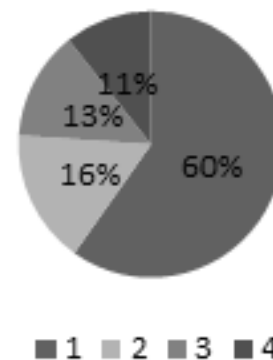


Fig.1. Distribution percentage of physician respondents by cities

We would like to thank Georgian physicians who gave their time to complete the survey and represent the findings below:

Q1. How do you see the need for Continuing Medical Education/Professional

Development of Physicians (several answers are possible)

1. Provide information to patients
2. Put new knowledge into practice
3. To stay up-to-date
4. Better understand indications/contraindications for new drug use
5. Share the information with colleagues

Most survey respondents indicated that they see the need for CPD to stay up-to-date and put new knowledge into practice (Fig.2)

Fig. 2. The need for CME/CPD for Physicians

Q2. I would be interested in CME on these topics (open question):

Listed from greatest to least percentage

1. Endoscopic mini-invasive procedures - 18.67%;
2. Diagnostic methods - 16%;
3. Pain management -14.67%;
4. Management / treatment of the critical patient, first aid - 13.33%;
5. Pharmacology – 13.33%;
6. Trainings in advanced clinics abroad to gain and deepen knowledge – 13.33%;
7. Microbiology, infectious diseases- 12%;
8. Medical rehabilitation, sports medicine – 10,67%;
9. Radiology – 9.3%;
10. Update in treatment and diagnostics in neurology – 8%;
11. New methods and approaches in obstetrics and gynecology – 6.67%;
12. Urology – 6,67%;
13. Workplace trainings and workshops – 2,6%;
14. Organization and management of health care – 2.6%
15. Endovascular procedures -1.3%.

Q3. Which of these items provide the greatest interest in your selection of CME activities? (check all that apply)

1. New diagnostic approaches
2. New drugs and/or drug therapies
3. Practice management
4. New procedures and procedural workshops
5. Refresher on common clinical problems
6. New medical devices
7. Obtain CME credits to maintain State Certificate (License)
8. Network with colleagues
9. Refresher on difficult clinical problems
10. Learn about new topics in my specialty
11. Risk management
12. Location of CME
13. Family Friendly Environment of trainings
14. Other (please specify)

Q4. Which of the following approaches do you find most effective in acquiring new knowledge that can be applied in your practice?

1. Traditional live Didactic presentations
2. Case study presentations
3. Small group discussions and workshops
4. Panel discussions

5. Online CME
6. Video/Audiotapes
7. Journals
8. Webinars
9. National association meetings
10. Local medical meetings
11. Other (please specify) - No answer

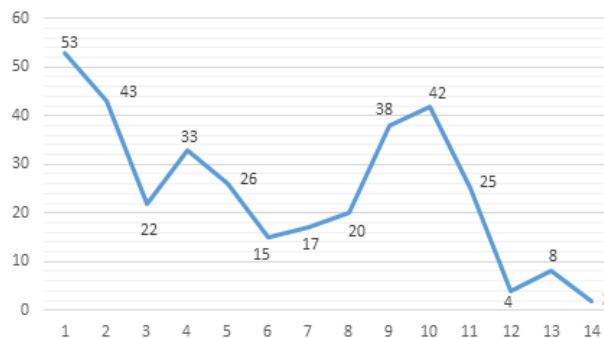


Fig. 3. Most survey respondents indicated that the greatest role for them in selection of CME activities have to learn new diagnostic approaches and about new topics in their specialty

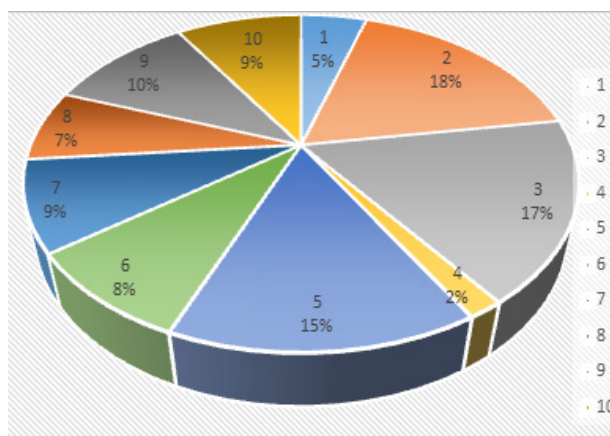


Fig. 4. The most effective approaches in acquiring new knowledge

The pie chart (Fig. 4) shows that survey respondents found „case study presentations” and „small group discussions and workshops” as most effective in acquiring new knowledge that can be applied in their practice.

Q5. What sources help you identify CME activities?

1. Direct mail
2. Internet
3. Information shared between colleagues
4. Organizational publications and/or journals
5. E-mail messages
6. Social networks

Q6. What is the best way for us to communicate with you regarding future CME programs that might be of interest to you?

1. Brochure in the mail
2. E-mail
3. Phone

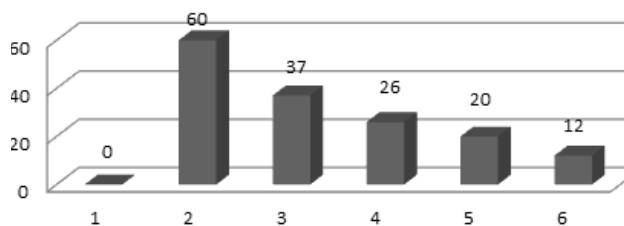


Fig. 5. Great Majority of survey respondents prefer internet to identify CME activities

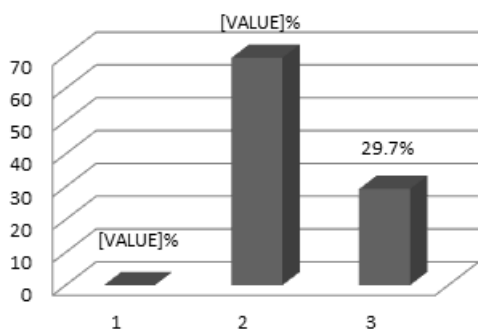


Fig. 6. Survey respondents prefer communication by E-mail

Q7. What skills or procedures would you benefit from learning or reviewing? (open question):

1. Practical skills;
2. Case presentation;
3. Update knowledge on anesthesia-resuscitation;
4. Team work;
5. Latest medical procedures, guidelines, diagnostic methods, improve knowledge of echocardiography;
6. Diagnostic procedures;
7. Clinical Skills, Patient communication psychology courses;
8. Magnetic resonance tomography;
9. Practice Management;
10. Improve the operating activity with the laparoscopic method, the ability to analyze and interpret modern diagnostic methods;
11. News according to specialization;
12. Invasive endoscopy;
13. Craniotomy workshop, plastic surgery workshop

The answers provided by respondents correlate with the above-mentioned data, that clinicians today are responsive to activities that are practice-relevant, efficient, effective, rewarding, and more personalized.

Q8. What areas of your continuing professional development are difficult to manage or resolve that you would like to improve in general (e.g., assessment/diagnosis, legal issues, etc.)? (open question):

1. Evaluation-diagnostics;
2. Assessment / diagnosis, prescription / management of correct treatment;
3. Team working;
4. Primary Health Care;
5. Legal issues, psychological support for doctors and nurses,
6. There is nothing difficult;
7. Time and accessibility.

The topics provided by respondents above indicate, that health

care practitioners are especially responsive to material that is personalized and targeted specifically to address their evolving personal needs and areas for growth. The readily abandon activities that feel inefficient, since they are sensitive to time utilization.

Q9. How important to your learning is Live Interaction with the Faculty?

1. Extremely Important
2. Very Important
3. Important
4. Low Importance
5. Not At All Important

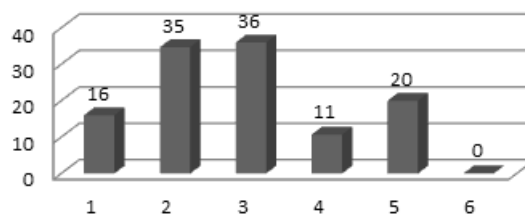


Fig. 7. Survey respondents indicated that live Interaction with the faculty is very important

Q10. Do you have enough time to keep up with advances and published articles?

1. Yes
2. No

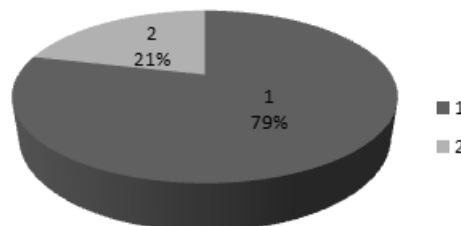


Fig. 8. 79% of survey respondents indicated that they have enough time to keep up with advances and published articles

Q11. What is your biggest obstacle in obtaining CME? (check all that apply)

1. Cost of meeting
2. Difficulty leaving practice
3. Location of meeting
4. Time of meeting
5. Other

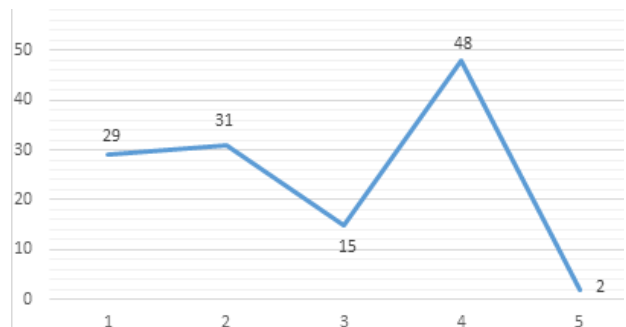


Fig. 9. Most of respondents indicated that the biggest obstacle in obtaining CME for them is time of meeting

Q12. What type of program would you prefer?

12a. Setting

1. Hospital
2. Downtown Hotel in a Major City
3. Resort

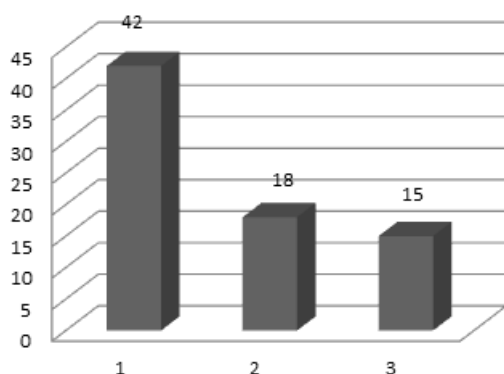


Fig. 10. More than half of respondents prefer obtaining CME at hospital, in the workplace

12b. Hours Per Day

1. Less than 3
2. Three
3. Five
4. Eight

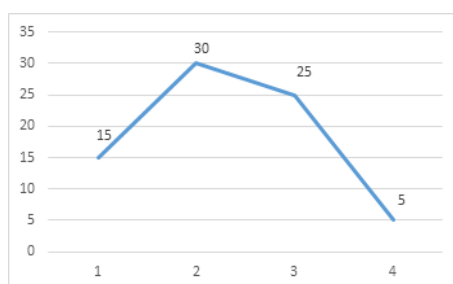


Fig. 11. 30 from 75 (40%) respondents prefer to obtain CME during 3 hours

12c. Days of Week

1. Monday – Tuesday
2. Thursday – Friday
3. Friday – Saturday
4. Saturday – Sunday
5. Sunday - Monday

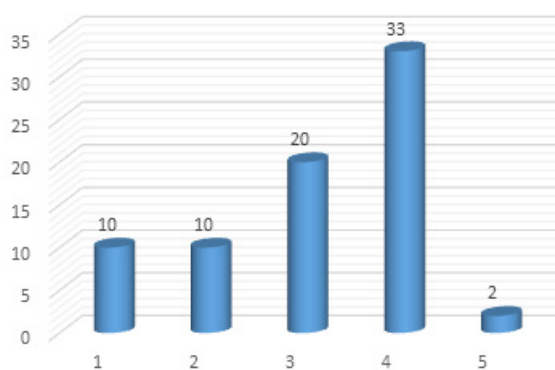


Fig. 12. 33 from 75 (44%) respondents prefer to obtain CME during weekend, on Saturday-Sunday

Q13. Time of Year Please select the months that you would most likely attend meetings

1. January
2. February
3. March
4. April
5. May
6. June
7. July
8. August
9. September
10. October
11. November
12. December

Fig. 13. Respondents prefer May and September-October period to obtain CME

Q14. What are your suggestions for future development of CME in Georgia? (open question):

1. Improvement of postgraduate training - clinical residency and master degree programs;
2. Wish, diligence and understanding from senior generation to support professional growth of young generation, without a fear that the new generation is a thread for replacement of them. Besides, motivation of each of us is of great importance - in order to be developed and serve country and community by our profession;
3. Strengthening contacts abroad and sharing professional experience. Regular meetings both in our country and sharing experiences at their clinics on-site;
4. To introduce and implement innovations in Georgian medicine, improve the quality of education;
5. Access to information;
6. Diverse training programs in various fields;
7. Employer support for participation in the CPD programs;
8. Strong control of health care for employers to protect the contract conditions during CPD training period;
9. Comprehensive academic review of each case; Invitation of high-skilled specialists for trainings;
10. Conferences and trainings;
11. Short-term workshops in the workplace;
12. Translation and access to more foreign medical literature in Georgian Language;
13. Financial support

From the above-mentioned is clear, that certified clinicians in Georgia acknowledge the role of CPD and CME to maintain and upgrade their knowledge in the chosen medical specialties and broaden their personal and professional experience. Above all, they wish broadening the professional outlook and support them to keep up with the vast amount of scientific information constantly being generated.

Q15. Please indicate your birth year.

1. 1925-1933
2. 1934-1946
3. 1947-1964
4. 1965-1980
5. 1981 and beyond

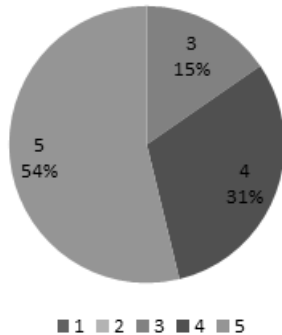


Fig. 14. 54% of Respondents were below 40 years of age, only 15% - were born in the 1947-1964 period and no one - earlier

Conclusions. Most survey respondents indicated that the greatest role for them in selection of CME activities have to learn new diagnostic approaches and about new topics in their specialty. They see the need for CPD to stay up-to-date and put new knowledge into practice and found „case study presentations” and „small group discussions and workshops” as most effective in acquiring new knowledge that can be applied in their practice. The topics provided by respondents indicate, that health care practitioners are especially responsive to material that is personalized and targeted specifically to address their evolving personal needs and areas for growth. The readily abandon activities that feel inefficient, since they are sensitive to time utilization.

Survey respondents indicated that live Interaction with the faculty is very important. 79% of them noted that they have enough time to keep up with advances and published articles, but the biggest obstacle in obtaining CME for them is time of meeting. More than half of respondents prefer obtaining CME at hospital, in the workplace, during 3 hours period, preferably weekend, on Saturday-Sunday, May and September-October period.

From the above-mentioned is clear, that certified clinicians in Georgia acknowledge the role of CPD and CME to maintain and upgrade their knowledge in the chosen medical specialties and broaden their personal and professional experience. Above all, they wish broadening the professional outlook and support them to keep up with the vast amount of scientific information constantly being generated.

REFERENCES

1. საქართველოს ოკუპირებულ ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2018 წლის 19 ივლისის 01-3/ნ ბრძანება
2. საქართველოს ოკუპირებულ ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2018 წლის 7 დეკემბრის 01- 1327/თ ბრძანება.
3. საქართველოს ოკუპირებულ ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური

დაცვის მინისტრის 2019 წლის 2 მაისის 01-38/ნ ბრძანება.

4. AundilaSvili arCil. uwyveti samedicino ganaTleba saqarTveloSi. demokratiuli mmarTvelobis iniciativa saqarTveloSi, marti, 2016 w.
5. Continuing professional development (CPD) of Medical Doctors, WFME Global Standards for Quality Improvement 2015
6. Cambell C, Silver I, Sherbino J, Ten Cate O, Holmboe ES. For the international CBME Collaborators. Competency based continuing professional development. Med Teach. 2010;;32:657- 62.
7. EACCME.eu. Brussels (Belgium): European Accreditation Council for Continuing Medical Education. c2010 [cited 2014 Feb 1]. Available from: <http://www.eaccme.eu/>.
8. European Union of Medical Specialists (UEMS). The accreditation of Live Educational Events by the EACCME [Internet]. 2012.
9. Faculty of Medicine, Office of Continuing Professional Development. Quick Tips: Conducting a Gap Analysis. Toronto, ON: University of Toronto; 2016.
10. General Medical Council (GMC). Guidance on CPD [Internet]. Available from: www.gmc-uk.org/education/continuing_professional_development/cpd_guidance.asp.
11. Guide to Professional Conduct and Ethics for Registered Medical Practitioners. cited 2019 Aug 30th.
12. National Standard for Support of Accredited CPD Activities. cited 2018 Jan 18th. WHA, 27 May 2013 Transforming health workforce education in support of universal health coverage
13. Nicola MA Parry, The needs assessment in continuing medical education. Parry Medical Writing, Inc. and Massachusetts Institute of Technology, USA. 2014 VOL. 23 NO. 2. P.125-128
14. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada (2014) Identifying the educational needs of the target audience
15. The College of Family Physicians of Canada. CanMEDS-Family Medicine 2017: A competency framework for family physicians across the continuum.
16. Wentz DK, editor. Continuing Medical Education: Looking Back, Planning Ahead. Dartmouth College Press. University Press of New England, USA;; 2012
17. WHO: Global strategy on human resources for health: workforce 2030, 2019
18. William Rayburn; David A Davis; Mary G Turco Continuing Professional Development in Medicine and Health Care : Better Education, Better Patient Outcomes, Wolters Kluwer Health, 2017.
19. World Medical Association Declaration of Geneva. [Cited 2018 Jan 18th].
20. Wright State University Moonshot School of Medicine. Continuing medical education: needs assessment guidelines. www.med.wright.edu/fca/cme/needs. Accessed 2015 April 20.

SUMMARY

NEEDS ASSESSMENT FOR EFFECTIVE CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF PHYSICIANS IN GEORGIA

Undilashvili A., Beriashvili R., Khutsishvili L.

Tbilisi State Medical University, Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Georgia

At all levels—from individual to national— Continuing medical education (CME,) competency-based continuing profession-

al development (CPD) planning should incorporate objectively determined quality, program utilization, and other objective data as well as more subjectively determined needs as perceived by individual physicians.

The study aims to conduct self-recognized/perceived needs assessment for CME/CPD among certified physicians working at TSMU University Clinics and TSMU affiliated clinics in different regional cities of Georgia: Kutaisi, Batumi, Kareli; Provide quantitative and qualitative analysis of the completed questionnaires to identify discrepancies and find the differences between forecasts and actual data, recognize their causes and develop recommendations for clinical skills development, new knowledge dissemination, and barrier avoidance.

Medical Doctors were interviewed by specially designed online surveys in various regions of Georgia, including the capital. The answers provided by respondents indicate, that clinicians today are responsive to activities that are practice-relevant, efficient, effective, rewarding, and more personalized. Physicians prefer evidence-based, clinical CME topics that address a major aspect of their practice and that potentially provide an opportunity to learn new skills.

Keywords: continuous medical education, continuous professional development, needs assessment.

РЕЗЮМЕ

НЕОБХОДИМОСТЬ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОГО НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ВРАЧЕЙ В ГРУЗИИ

Ундилაშვილი А.В., Бериашვილი Р.В., Хუციшვილი Л.Я.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт последипломного медицинского образования и непрерывного профессионального развития, Грузия

На всех уровнях - от индивидуального до национально-го, планирование непрерывного медицинского образования (НМО) и основанного на компетенции - непрерывного профессионального образования (НПО), по мнению врачей, должно включать в себя объективно определенное качество, использование программ и других объективных данных, а также более субъективно определенных потребностей.

Целью исследования явилось проведение самооценки/оценки предполагаемых потребностей для НМО/НПО среди сертифицированных врачей, работающих в университетских клиниках Тбилисского государственного медицинского университета и его филиалах в других региональных городах Грузии - Кутаиси, Батуми, Карели.

Проведен количественный и качественный анализ заполненных опросников для определения расхождений и различий в прогнозах с фактическими данными, выявлены причины расхождений, составлен план разработки рекомендаций по развитию клинических навыков, распространению новых знаний и предотвращению барьеров. Врачи опрошены посредством специально разработанных онлайн-опросников в различных регионах Грузии, включая столи-

цу. Ответы респондентов показали, что врачи реагируют на действия более практично, эффективно, действенно, полезно и более персонализировано, предпочитают клинические НМО темы, основанные на доказательной медицине, касающиеся основных аспектов их применения в практике и потенциально предоставляющие возможность освоения новых навыков.

რეზიუმე

საჭიროებათა შეფასება ექიმთა ევექტური მუდმივი პროფესიული განვითარებისათვის საქართველოში

ა.უნდილაშვილი, რ.ბერიაშვილი, ლ.ხუციშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი სამედიცინო განათლებისა და უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტი, საქართველო

ყველა დონეზე - ინდივიდუალურიდან საერთო ეროვნულამდე - უწყვეტი სამედიცინო განათლების (უსგ), კომპეტენციებზე დაფუძნებული უწყვეტი პროფესიული განვითარების (უპგ) დაგეგმვა უნდა გულისხმობდეს ობიექტურად განსაზღვრულ ხარისხს, პროგრამის მნიშვნელობას მათი პრაქტიკაში გამოყენებისთვის და სხვა ობიექტურ მონაცემებს, ისევე, როგორც უფრო სუბიექტურად განსაზღვრულ საჭიროებებსაც, რასაც ექიმები ინდივიდუალურად, საკუთარი პროფესიული ინტერესებიდან გამომდინარე, მიიხედავენ.

კვლევა მიზნად ისახავს უსგ/უპგ-ის თვითრეალიზებადი/სუბიექტურად აღქმული საჭიროებების შეფასების ჩატარებას თსსუ-ის საუნივერსიტეტო კლინიკებსა და თსსუ-ის აფილირებულ კლინიკებში მომუშავე სერტიფიცირებულ ექიმთა შორის, თბილისში და საქართველოს სხვადასხვა ქალაქში: ქუთაისი, ბათუმი, ქარელი; შევსებული კითხვარების რაოდენობრივ და თვისებრივ ანალიზს, რათა დადგინდეს განსხვავება პროგნოზებსა და ფაქტობრივ მონაცემებს შორის, განისაზღვროს შეუსაბამობების მიზეზები და შემუშავდეს რეკომენდაციები კლინიკური უნარების განვითარებისთვის, ახალი ცოდნის გავრცელების და ბარიერების თავიდან აცილების მიზნით.

საქართველოს სხვადასხვა რეგიონში ექიმების გამოკითხვა ჩატარდა ელექტრონულად, სპეციალურად შემუშავებული კითხვარით. გამოკითხულთა მიერ მოწოდებული პასუხებიდან ნათლად ჩანს, რომ კლინიკებში მომუშავე პრაქტიკოსი ექიმებისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ ცოდნისა და ჩვევების ათვისება, რომელსაც ევექტურად გამოიყენებენ პრაქტიკაში, იმ კონკრეტულ სპეციალობაში, რომელშიც მოღვაწეობენ. ისინი უპირატესობას ანიჭებენ მტკიცებულებებზე დაფუძნებული კლინიკური შემთხვევების განხილვას და ყველა იმ საკითხს, რაც მათი პრაქტიკის მთავარ ასპექტს ეხმიანება და პოტენციურად, მომავალშიც ახალი უნარების შექმნის შესაძლებლობას იძლევა.

IMPROVEMENT OF QUALITY STANDARDS IN HOSPITAL CARE IN GEORGIA. PROBLEMS AND PROSPECTIVES

Gorgiladze N., Zoidze E., Gerzmava O.

Grigol Robakidze University, Tbilisi, Georgia

The health system provides health actions—activities to improve or maintain health. These actions take place in the context of and are influenced by political, cultural, social, and institutional factors. Demographic and socioeconomic makeup, including genetics and personal resources, affect the health status of individuals seeking care. Access to the health care system is required to obtain the care that maintains or improves health, but simple access is not enough; the system's capacities must be applied skillfully. Thus, quality means optimizing material inputs and practitioner skills to produce health [12]. As the Institute of Medicine defines it, quality is “the degree to which health services for individuals and populations increase the likelihood of desired health outcomes and are consistent with current professional knowledge.” [20,27].

Quality comprises three elements:

- Structure refers to stable, material characteristics (infrastructure, tools, technology) and the resources of the organizations that provide care and the financing of care (levels of funding, staffing, payment schemes, incentives) [1].
- The process is the interaction between caregivers and patients during which structural inputs from the health care system are transformed into health outcomes [12].
- Outcomes can be measured in terms of health status, deaths, or disability-adjusted life years - a measure that encompasses the morbidity and mortality of patients or groups of patients. Outcomes also include patient satisfaction or patient responsiveness to the health care system [12].

The transformation of the Health System in Georgia is an essential part of democratization, decentralization material measures of structure, and privatization. Changes in the health sector of the economy are necessary for improving the health status of populations in Georgia. The proper utilization of health care resources is a critical element in facilitating strategic changes. The process must involve health care professionals and academics who are dedicated to the thoughtful restructuring of health policy, improving health management education, creating a strong atmosphere for privatization and entrepreneurship, and developing new types of services and systems in the continuum of care focusing of quality of care, cost of care and access to care [2,7].

Structural measures are the easiest to obtain and most commonly used in studies of quality in developing countries. Many evaluations have revealed shortages in medical staff, medications, other essential supplies and facilities, but material measurement of structure, perhaps surprisingly, is not causally related to better health outcomes. Although higher technology or a more pleasant environment may be conducive to better-quality care, the evidence indicates only a weak link between such structural elements and better health outcomes [10]. The notable exceptions are cases in which physical improvements either increase access to primary care in impoverished settings or increase the volume of a clinical procedure, such as cataract surgery, that is specifically linked to better health outcomes. At best, however, the structure is a blunt approximation of process or results; structural improvements by themselves rarely improve the health of a population [12,15].

Process, by contrast, can be measured with every visit to a provider. The measuring process is complicated, however, particularly in developing countries. The private nature of the doctor-patient consultation, a lack of measurement criteria, and the absence of reliable measurement tools have limited the ability to assess the process. However, new methods are being developed that can provide valid measurements of clinical practice. In addition, evidence-based clinical studies have steadily revealed which process measures lead to better health outcomes. This combination of ubiquity, measurability, and linkage to health outcomes measures the process of the preferred way to assess quality [27].

Although good outcomes are the objective of all health actions, results alone are not an efficient way to measure quality for two reasons. The first is a quality problem. A patient may receive poor-quality care but may recover fully, or a patient may receive high-quality care for an illness such as cerebral malaria and still not recover. Second, adverse health outcomes are relatively rare and do not occur with every encounter [12].

We can look at the Institute of Medicine's aims from two perspectives: patient perception and technical or professional assessment. Patients' perceptions of quality depend on their characteristics and affect their compliance, follow-up decisions, and long-term lifestyle changes. Interpersonal relationships, cultural appropriateness, and gender sensitivity—long thought to be luxuries of wealthier countries—are also significant determinants of patient access and utilization in developing countries. These findings have led to the inclusion of patient satisfaction and patient responsiveness as outcome measures [27,20].

Technical assessment concerns whether providers meet normative standards for appropriateness of care or adherence to explicit evidence-based criteria. Although patient perception or satisfaction is essential, researchers increasingly rely on objective, evidence-based quality criteria that can be more readily linked to better health outcomes at both the individual and the population levels [12].

Quality typically assessed through the interaction between individual doctors and patients. However, emerging evidence shows that the average quality of care given by groups of doctors and other providers is an essential determinant of overall community health status. For example, in a cross-sectional analysis in the former Yugoslav Republic of Macedonia, researchers found not only that patients' health status was significantly higher in that areas where quality was high but also that the overall self-reported health status of those members of the general population who had not recently received the care was high [12].

Our quality-of-care framework supports these findings. When the process is improved among groups of providers, the aggregate improvement in quality leads to better health outcomes for the entire patient population. Also, resources can be allocated among clinical interventions based on actual effectiveness and the overall impact of care on society. For example, cancer chemotherapy may be available and may prolong the lives of cancer patients. However, it may result in fewer lives saved than the expansion of coverage of directly observed treatment short-course coverage for tuberculosis patients [23].

The process of providing care in Georgia usually is defective and varies widely. A large body of evidence from industrial countries consistently shows variations in process, and these findings have transformed how the quality of care is perceived. It is important to note that these variations appear to be independent of access to care or cost of care: Neither more excellent supply nor higher spending resulted in better care or better survival — studies from Georgia show similar results. For example, care in tertiary and teaching hospitals and care provided by specialists may be better than care for the same cases in primary care facilities and by generalists [12].

One explanation for variation and low-quality care is lack of resources. Limited data indicate, however, that high-quality care can be provided even in environments with severely constrained resources. Cross-system or cross-national comparisons provide the best examples of high variation in clinical practice in developing countries. By the study results from the seven different countries, researchers were directly observing clinical practice. By the study results from the seven different countries, researchers were directly observing clinical practice. They found that 75 % of cases were not adequately diagnosed, treated, or monitored, and 61 % were inappropriately administered with antibiotics, fluids, feeding, or oxygen. Another study compared providers' knowledge and practice in California and FYR Macedonia, using vignettes to adjust for case-mix severity. Although the quality of the overall or aggregate process was lower in FYR Macedonia - a developing country, the top 5 % of Macedonian doctors performed as well as or better than the average Californian doctor [12].

The past half-century has evidenced unparalleled progress in the scientific and technological base of medicine. These changes have impacted how health care services are delivered, and systems are organized. This change has affected every health professional in every developed country, including Georgia, on the

earth, and it is probably accurate to say that there is not a health care system in the world that is not undergoing some type of change concerning health systems and services. Consequently, health care delivery organizations and systems continue to make changes in the human, technological, and physical resources that make the practice of modern medicine possible. Thus, it is critically important that those individuals who are health professionals understand not only the areas of professional expertise needed in the health services administrative profession but also the nature of organizations and systems in which they practice their professions. (Table 1, Table 2)

Georgia has been undergoing a significant transformation in the health care system. During the last years, the social-economic crisis, the civil war, the flow of refugees, increased unemployment and the deterioration of living conditions for most people of Georgia has had a strong negative impact on health behavior, and health status is considered to be significant problems in Georgia.

The vision of the Georgian healthcare system in the 21st century is based on the principles of justice, accessibility and equity. It concentrates not only on reducing morbidity, disability and mortality but also on the social, physical, and mental welfare of individuals, families, and the community as a whole.

The goals set in the National Health policy imply three basic actions:

- Direct measures toward improving health, providing health care, and mobilizing social resources according to the interest in health development.
- Gradual increases in the share of the population covered by state social health insurance until 2018, followed by Social insurance coverage of the whole population by the year 2020.
- Sustainable development of human resources, improvement of the physical infrastructure, and health information support systems are required. [12,19].

Table 1. Health resources and resource utilization in Georgia (2017)

Annual mid-year population number	3728000.	Number of In-patient facilities	280
Male population constituted of the total number	47.9%	Number of hospital beds	15084
Female population constituted of the total number	52.1%	Number of hospital beds per 100000 population	404
Number of physicians	27362	Number of out-patient facilities	1092
Number of physicians per 100000 population	734.0	Encounters with physicians per one inhabitant	2.8
Number of nurses per 100000 population	482.8	Home visits of physicians per one inhabitant	0.6

Table 2. Healthcare facilities network, Georgia, 2017

Inpatient facilities Including	280
Hospitals and medical centers	272
Specialized	117
Maternity hospitals	32
Outpatient facilities and rural doctors Including	2369
Outpatient centers and policlinics	945
Dental Clinics and Offices	625
Ambulatory care clinics	24
Women consultancy centers independent	32
Rural physician-entrepreneur	1277
Ambulance stations	82
Epidemiological centers	64

The underlying idea of health care reform is to weaken the provider's dominance, to make providers more responsive to consumer preferences, and to change the structure of care to favor primary care. There are also many opportunities for the development of private, non-governmental health care organizations. In this environment, insurance companies, hospitals, and polyclinics must be prepared to compete for consumers by understanding cost structures, access to care, quality of care, marketing, outcomes, benchmarking and the continuum of health services and systems [14].

Health care provider organizations, hospitals and polyclinics are being provided with incentives to meet these goals as a result of payment and regulatory reforms. The oversupply of physician resources and the introduction of consumer choice will result in growing competition among health care providers. Health care providers will need to adapt a consumer focus with an emphasis on quality if they want to survive. Hospitals, polyclinics and insurance company managers and planners must develop skills ineffective management, strategic planning, inter-organizational relations, quality management, human resource management, finance and marketing. Effective cost management is essential, requiring concentrated training in human resources management and finance. [3,9].

Hospitals will need to compete for scarce resources. Insurance companies will compete for consumers based on products and services. The health problems of the nation and the limited supply of community-based services provide an opportunity to develop new markets and services in ambulatory care, health promotion, community health, public health and home health care [14,22].

Health services are activities specifically intended to maintain or improve health. The health care systems and the services provided are only one set of factors that affect health status. Health or health status in a human being is a function of many factors, including biological characteristics, inherited conditions, conditions external to the body caused by the environment and the behavioral patterns that constitute lifestyle. The resources (money, people, physical objects, drugs and technology) and the organizational configurations necessary to transform them into health services must be understood by health service administrators. The changes in the health care system and services reflect social change, different priorities, new technology, changes in disease trends, new delivery methods and new approaches to paying for health care. All of these factors, in combination, contribute to the dynamic state of the health care system in a particular country or region of the world [13].

The success of quality improvement policies can be measured by their ability to raise the average level of health and reduce variation in quality. Two types of policies are intended to improve quality and thus, health outcomes:

- those that influence provider behavior by altering the structural conditions of organization and finance or that involve the design and redesign of health care systems.
- Those that directly target provider behavior at the individual or the group level.

Within each category, the evidence is examined to see the effect of the policy on the health outcomes of populations.

Interventions Affecting Provider Practice by Changing Structural Conditions [17].

Although structural components such as materials and staff are not strongly linked to outcomes, other components of structure—organization and finance—can influence the process by changing the socio-economic, legal and administrative, cultural, and information context of the health care system.

Legal Mandates, Accreditation, and Administrative Regulations

Legal mandates, accreditation, and administrative regulations affect quality by controlling entry into the practice of health care. These policies include the licensing of professionals and facilities, their accreditation or certification to perform specific procedures, and the formal delineation of functions that various types of health workers can legally perform. Although these policies assume that providers' prior qualifications are good predictors of actual performance in health care delivery, there is little evidence that such policies have a positive effect on process or outcomes. They are more successful at barring unqualified persons from practicing than at ensuring quality among those who are allowed to practice. A review of health sector regulations revealed that the regulations primarily control entry into the market and ensure a minimum standard of quality [11].

Hospital accreditation, with its periodic reviews of health facility performance standards, can potentially provide ongoing regulatory pressure for improvement. To date, research has not demonstrated that hospital accreditation programs are linked to improvements in health outcomes. In a randomized controlled trial of a hospital accreditation program in Georgia [12]:

Public-Private Provision of Care

In most health care systems, a professional regulatory framework governs the network of civil servants delivering health care. These civil servants operate alongside autonomous, self-governed, private providers—independent for-profit physicians and health clinics and nonprofit, nongovernmental organizations (NGOs). Two conclusions arise from the often heated debate about the right balance between public and private services. First, private practitioners provide a significant amount of care in developing countries. Second, though there is no one prescription for striking the right public-private mix, in some cases, the public regulatory framework has led to the private provision of higher-quality care [5,12].

Targeted Education and Professional Retraining

Continuing medical education is a common approach to improving clinical practice, but it neither changes clinical practice nor advances health outcomes. Newer techniques—targeted education, case-based learning, and interactive and multimodel teaching techniques—have had some success [12].

Total Quality Management in health care

Advances in business management practices to continually design and redesign systems for quality improvement have been effectively adapted for the health systems. In Total Quality Management, also known as Continuous Quality Improvement, teams use mutually reinforcing techniques in a cycle of planning, implementing, evaluating, and revising to improve the quality of clinical and administrative processes [4].

Economic Costs

Policies that improve the quality of care have both direct and indirect costs. Direct costs relate to the human and physical resources needed to implement the intervention. Indirect costs come from more subtle changes, including alterations in the number of health services provided, in provider demand for various inputs (such as equipment and medication), in the market prices of health care, in government health budgets, and ultimately in the macroeconomy. For interventions at the local level, such as training doctors in a particular region, it is usually sufficient to measure direct costs [17].

Although the level of detail required can be overwhelming when the interventions are complex, the calculations are usually straightforward. The costs of local interventions depend on lo-

cal prices of such inputs like labor, transportation, training kits, food, space rental, and accommodations. The cost of training providers in the appropriate treatment of childhood illnesses ranges from a low of US\$1 to a high of US\$ 430 [12].

The direct and indirect costs of interventions at the central or local government level are harder to quantify. Expanding training programs to all public providers, enforcing standards for private and public providers, changing payment systems, and developing policies to protect consumers against malpractice are macro-level interventions that have direct program-level costs. They affect the economy as a whole by changing the allocation of public resources and the relative prices of goods and services. Macro evaluation of health policy interventions is seldom conducted, even though systemwide interventions are likely to have the highest effect on the quality and health-related benefits [2,6].

Conclusion Good quality means that providers can manage an individual's or a population's health care by the timely, skillful application of medical technology in a culturally sensitive manner within the available resource constraints. Eliminating poor quality involves not only giving better care but also eliminating underprovision of essential clinical services (systemwide microscopy for diagnosing tuberculosis, for example); stopping overuse of some care (prenatal ultrasonography or unnecessary injections, for example) and ending misuse of unneeded services (such as unnecessary hysterectomies or antibiotics for viral infections). A sadly unique feature of quality is that poor quality can prevent all the implied benefits of good access and effective treatment. At its best, poor quality is wasteful—a tragedy in severely resource-constrained health care systems. At its worst, it causes actual harm.

Despite the urgency of improving health, quality of care has been largely ignored. Both providers and patients agree this must change, but how can this goal be reached? From the information marshaled for this chapter, we can draw five conclusions:

- Better quality leads to better health outcomes in developing countries.
- Process, the proximate determinant of health outcomes, can be measured in valid and reliable ways, such as clinical vignettes and electronic medical records. [16]
- Measured in the above ways, the process of care in Georgia is imperfect.
- The process of care can be improved in the short term.
- Policies affecting structural conditions, including the actual process of care or the continual design and redesign of the health care system, are useful in developing countries [12].

We believe that two broad strategies would help to improve health care quality in developing countries rapidly:

- encouraging explicit comparative research on outcomes and process
- disseminating empirical findings on quality variation.

Disseminating Empirical Findings on Quality Variation

Public dissemination of information on quality, particularly in low-literacy countries, does not seem to create the individual-based choice market that many have envisaged. Instead, it motivates managers and providers to undertake changes that improve the delivery of care (Schneider and Lieberman 2001). Outside pressure—perceived or real—appears to extend the quality debate beyond traditional boundaries, allowing for innovative collaborations and “out of the box” thinking (Devers, Pham, and Liu 2004). Nongovernmental and private organizations involved in health care delivery should also be required to report necessary quality measures, perhaps as a condition for funding, thus ensuring that similar pressure to improve quality is exerted outside the public sector [12].

Ultimately, improving quality is about value. In health care, price is not a reliable proxy for quality and cannot be used as a guide. Because patients and consumers cannot directly observe the quality, their ability to demand high-quality services is limited, and they are often left to settle for a market that has suboptimal equilibrium and poor quality of care. Also, providers often lack knowledge of optimal treatments and technologies and thus are not aware of how they can produce higher-quality care. Because the provider-patient interaction is private and personal, quality of care is hard to observe and to measure. New measurement tools, however—such as clinical vignettes and the electronic medical record—are being developed and improved [16].

As research links care with outcomes and cost inputs, we can expect to have more accurate and reliable data about clinical practice for use in making quality assessments.

Investments in quality, however, must be judged critically as well. When we invest in quality, an investment can be beneficial but can come at a cost. So while quality goes up, the value can go up or down—or costs can go up while quality goes down or stays the same, thus pushing the value of care down and undermining other efforts to improve quality. Finally, as we showed for acute respiratory illness and Diarrhea, quality can go up, and costs go down, thus increasing overall value. Examples of this optimal outcome must be actively sought out and reported because the success of a given investment cannot be known in advance [12].

Improving health status does not have to rely solely on macroeconomic growth or other long-term development indicators.

Health outcomes can rapidly be improved in the short term by ensuring the appropriateness of the circumstances or setting under which the health care encounter occurs (structural improvement) or by increasing the likelihood that health care providers behave in ways most beneficial to patients under the prevailing circumstances (process improvement). However, this improvement will not occur spontaneously or routinely, despite the best intentions of beneficiaries, providers, and governments.

Quality improvement tools and technologies and information on successful quality improvement policies must be consistently shared among Georgia to build local capacity. Funding and incentives must also be consistent with high quality. Finally, the political will to ensure that quality becomes a top priority on the health reform agenda must be sustained. [7]

REFERENCES

1. Banaszak-Holl J, Nembhard IME, Taylor L, Bradley EH. Leadership and Management: A Framework for Action. Shortell and Kaluzny's Healthcare Management: Organization Design and Behavior. Cengage Learning; 2011.
2. Bradley EH, Taylor LA, Cuellar CJ. Management matters: a leverage point for health systems strengthening in global health. *Int J Health Policy Manag.* 2015;4(7):411–415. doi: 10.15171/ijhpm. 2015.101.
3. Buchbinder SB, Shanks NH. Introduction To Health Care Management. 2nd ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2012.
4. Chassin M. R. Achieving and Sustaining Improved Quality: Lessons from New York State and Cardiac Surgery. *Health Affairs.* 2002;21(4):40. [PubMed]
5. Clemente, J., Marcuello, C., Montañés, A., & Pueyo, F. (2004). On the international stability of health care expenditure functions: Are government and private functions similar? *Journal of Health Economics*, 23, 589–613.
6. Conn CP, Jenkins P, Touray SO. Strengthening health man-

- agement: experience of district teams in The Gambia. *Health Policy Plan.* 1996;11(1):64–71. doi: 10.1093/heapol/11.1.64
7. Daniel J. West, Jr. Vasadze O. Gerzmava O. Process and Outcome Indicators for Health Management Education in Georgia after two years of Operation. 2002. *Journal of Health Sciences Management and Public Health.* 3(2), 95-104.
8. Egger D, Travis P, Dovlo D, Hawken L. Strengthening management in low-income countries. Making health systems work. Working paper No. 1. Geneva: World Health Organization; 2005. <http://www.who.int/management/general/overall/Strengthening%20Management%20in%20Low-Income%20Countries.pdf>. Accessed November 15, 2016.
9. Flores R., Robles J., Burkhalter B. R. Distance Education with Tutoring Improves Diarrhea Case Management in Guatemala. *International Journal of Quality in Health Care.* 2002;14(Suppl. 1):47–56. [PubMed]
10. Grönlund H, Kang Chuul H, Holmes K, Chaan R and others. 2011. Cultural Values and Volunteering: A Cross-cultural Comparison of Students' Motivation to Volunteer in 13 Countries. *Journal of Academic Ethics.* 9(2), 87-106.
11. Jack W. Contracting for Health Services: An Evaluation of Recent Reforms in Nicaragua. *Health Policy and Planning.* 2003;18(2):195–204. [PubMed]
12. John W. Peabody, Mario M. Taguiwalo, David A. Robalino, Julio Frenk. Improving the Quality of Care in Developing Countries: Improving the Quality of Care in Developing Countries. *Disease Control Priorities in Developing Countries.* 2nd edition. Ch. 70. 2006.
13. Ke, X., Saksena, P., & Holly, A. (2011). The determinants of health expenditure: A country-level panel data analysis. World Health Organization, working paper, December 2011.
14. Kebede S, Mantopoulos J, Ramanadhan S. et al. Educating leaders in hospital management: A pre-post study in Ethiopian hospitals. *Glob Public Health.* 2012;7(2):164–174. doi: 10.1080/17441692.2010.542171.
15. Kwamie A, Dijk Hv, Agyepong I. Advancing the application of systems thinking in health: realist evaluation of the Leadership Development Programme for district manager decision-making in Ghana. *Health Res Policy Syst.* 2014;12:29. doi: 10.1186/1478-4505-12-29
16. McConnell H. International Efforts in Implementing National Health Information Infrastructure and Electronic Health Records. *World Hospitals and Health Services.* 2004;40(1):33–37. 39–40, 50–52. [PubMed]
17. Mutale W, Stringer J, Chintu N. et al. Application of balanced scorecard in the evaluation of a complex health system intervention: 12 months post intervention findings from the BHO-MA intervention: a cluster randomised trial in Zambia. *PLoS One.* 2014;9(4):e93977. doi: 10.1371/journal.pone.0093977.
18. Peabody J., Luck J., Glassman P., Jain S., Hansen J., Spell M., Lee M. Measuring the Quality of Physician Practice by Using Clinical Vignettes: A Prospective Validation Study. *Annals of Internal Medicine.* 2004;141(10):771–80. [PubMed]
19. Peabody J., Luck J., Jain S., Bertenthal D., Glassman P. Assessing the Accuracy of Administrative Data in Health Information Systems. *Medical Care.* 2004;42(11):1066–72. [PubMed]
20. School of Public Health. The Definition of Quality. http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/HPM/AmericanHealthCare_Quality/AmericanHealthCare_Quality2.html. www.bu.edu/sph.
21. Sheiman I. The development of market approaches in Russia. 2006. *The International journal of Health Planning and Management.*
22. Sucaldito NL, Tayag EA, Roces MC, Malison MD, Robie BD, Howze EH. The Philippines Field Management Training Program (FMTP): strengthening management capacity in a decentralized public health system. *Int J Public Health.* 2014;59(6):897–903. doi: 10.1007/s00038-014-0603-5.
23. Umble KE, Brooks J, Lowman A. et al. Management training in Vietnam's National Tuberculosis Program: an impact evaluation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(2):238–246
24. V Bhatt, S Giri and S Koiral (2008). Health workforce shortage: a global crisis. *The Internet Journal of World Health and Societal Politics* Volume 7 Number 1. <http://ispub.com/IJWH/7/1/6202> WHO. The world health report 2006—working together for health. Geneva: World Health Organization; 2006.
25. Washington, DC: National Academy Press.
26. WHO (World Health Organization). 2019. *World Health Report 2000 Health Systems: Improving Performance.* Geneva: WHO.
27. WHO. OECD. World Bank. Delivering quality health Services. A global Imperative for universal health coverage. 2018
28. WHO/3rd Global Forum, www.who.int/workforcealliance/forum/2013/. (2010) United Nations, Population Facts Department of Economic and Social Affairs Population Division No. 2010/2/E/Ref.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF QUALITY STANDARDS IN HOSPITAL CARE IN GEORGIA. PROBLEMS AND PROSPECTIVES

Gorgiladze N., Zoidze E., Gerzmava O.

Grigol Robakidze University, Tbilisi, Georgia

Health systems provide health actions—activities to improve or maintain health. These actions take place in the context of and are influenced by political, cultural, social, and institutional factors. Demographic and socioeconomic makeup, including genetics and personal resources, affect the health status of individuals seeking care. Access to the health care system is required to obtain the care that maintains or improves health, but simple access is not enough; the system's capacities must be applied skillfully. Thus, quality means optimizing material inputs and practitioner skills to produce health. As the Institute of Medicine defines it, quality is “the degree to which health services for individuals and populations increase the likelihood of desired health outcomes and are consistent with current professional knowledge.”

Globally, there is an acute shortage of human resources for health (HRH), and low-income countries bear the highest burden. This shortage has not only considerably constrained the achievement of health-related development goals but also impeded accelerated progress towards universal health coverage (UHC). Like any other low-income country, Georgia is experiencing a health workforce shortage, particularly in specialized healthcare workers to cater to the rapidly growing need for specialized health care (MOH Training Needs Assessment report (2015). The efficient use of the existing health workforce, including task shifting, is under consideration as a short-term stopgap measure. At the same time, deliberate efforts are being put on retention policies and increased production of HRH.

The results of the analysis confirmed the essential leadership and managerial competencies for public hospital managers in

Georgia. These competencies include Policy development and implementation, strategy development and orientation; planning; human resource management; financial management; equipment and infrastructure management, information management, risk and disaster management, self-management; quality management; investigation, supervision, monitoring and evaluation, ethics and knowledge.

There are necessary competencies. Managers have to fulfill their tasks effectively and use them as a basis to develop competency-based training for the current management taskforce and preparing future hospital managers. This kind of study was limited before starting short and long term (including Master program Health Management and Administration) educational programs in different regions of Georgia. Thus, it should be further studied to gain an overall and clear picture of leadership and managerial competencies for hospital public managers.

Taking into account the labor market flows in Georgia, to train and inspire a new generation of Health Administration professionals in global network atmosphere, provide broad knowledge, skills and expertise that is needed to undertake leadership roles in addressing critical issues of Health Administration at the national and global level is an urgent need.

For this purpose, the elaboration and implementation of student-centered and competence-oriented Georgian-USA Collaborative Master Program in Health Administration with our future activities will be a relevant approach.

Keywords: quality standards improvement, health workforce, shortage, specialists, training.

РЕЗЮМЕ

ПОВЫШЕНИЕ СТАНДАРТОВ КАЧЕСТВА БОЛЬНИЧНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ В ГРУЗИИ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Горгиладзе Н.Л., Зойдзе Э.Ш., Герзмава О.Х.

Университет Григола Робакидзе, Тбилиси, Грузия

Система здравоохранения предусматривает меры по охране здоровья - мероприятия по улучшению или поддержанию здоровья. Эти действия осуществляются в контексте и под влиянием политических, культурных, социальных и институциональных факторов. Демографический и социально-экономический состав, включая генетику и личные ресурсы, влияет на состояние здоровья лиц, обращающихся за помощью. Доступ к системе здравоохранения необходим для получения услуг, обеспечивающих поддержание или улучшение здоровья, однако простого доступа недостаточно; мощности системы должны применяться умело. Таким образом, качество означает оптимизацию материальных затрат и навыков практикующих врачей для поддержания здоровья. По определению Института медицины, качество - это «степень, до которой медицинские услуги для отдельных лиц и населения повышают вероятность желаемых результатов в области здравоохранения и соответствуют текущим профессиональным знаниям».

Во всем мире ощущается острая нехватка людских ресурсов в области здравоохранения, и на страны с низким уровнем дохода ложится самое тяжелое бремя. Эта нехватка не только существенно сдерживает достижение целей в области развития, связанных со здравоохранением, но и препятствует ускоренному прогрессу в деле обеспечения

всеобщего охвата медицинским обслуживанием. Как и в любой другой стране с низким уровнем дохода, Грузия испытывает нехватку медицинских кадров, особенно в специализированных медицинских работниках, которые должны удовлетворять быстро растущую потребность в специализированных медицинских услугах (доклад Министерства здравоохранения об оценке потребностей в профессиональной подготовке (2015 год)). В качестве краткосрочной временной меры рассматривается вопрос об эффективном использовании имеющихся медицинских работников, включая перенос задач. В то же время предпринимаются целенаправленные усилия по проведению политики удержания и увеличения производства людских ресурсов.

Результаты анализа подтвердили значимую руководящую и управленческую компетентность руководителей государственных больниц в Грузии. Эти компетенции включают разработку и осуществление политики, разработку стратегии и ориентацию; создание плана; управление персоналом; финансовый менеджмент; Управление оборудованием и инфраструктурой, управление информацией, управление рисками и бедствиями, самоуправление; контроль качества; Расследования, надзор, контроль и оценка, этика и знания.

Есть необходимые компетенции. Руководители должны эффективно выполнять свои задачи и использовать их в качестве основы для разработки обучения на основе профессиональных качеств для текущей целевой группы по управлению и подготовке будущих руководителей больниц. Этот вид обучения был ограничен до начала краткосрочных и долгосрочных (включая магистерскую программу Управление здоровьем) образовательных программ в разных регионах Грузии. Таким образом, его следует дополнительно изучить, чтобы получить общую и четкую картину лидерских и управленческих качеств для государственных руководителей больниц.

С учетом потоков рабочей силы в Грузии, для подготовки и стимулирования нового поколения специалистов Управления здравоохранения в глобальной сетевой атмосфере, предоставление широких знаний, навыков и опыта, которые необходимы для выполнения руководящей роли в решении важнейших вопросов Управления здравоохранением на национальном и глобальном уровнях является неотложной необходимостью.

რეზიუმე

საქართველოში ჰოსპიტალური სამედიცინო მომსახურების ხარისხის სტანდარტების გაუმჯობესება, პრობლემები და პერსპექტივები

ნ.გორგილაძე, ე.ზოიძე, ო.გერზმავა

გრიგოლ რობაქიძის სახ. უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ჯანდაცვის სისტემა მოიცავს ჯანმრთელობის დაცვის, გაუმჯობესების, შენარჩუნებისა და მოსახლეობისთვის მაქსიმალურად ხელსაყრელი პირობებისკენ მიმართულ ქმედებებს, რომელთა განხორციელებაზეც ზეგავლენას ახდენს ქვეყანაში არსებული პოლიტიკური, კულტურული და სოციალურ-ეკონომიკური ფაქტორები. მოსახლეობის დემოგრაფიული და სოციალურ-ეკონომიკური სტატუსი, გენეტიკური წინასწარგანწყობა და ცხოვრების დონე განაპირობებს მო-

სახლეობის ჯანმრთელობის მდგომარეობას. მაღალი ხარისხის სამედიცინო მომსახურებისა და ჯანდაცვის სფეროს გამართული ფუნქციონირებისთვის სამედიცინო მომსახურებაზე თანაბარი ხელმისაწვდომობა მნიშვნელოვანია, თუმცა არაა საკმარისი, საჭიროებს კომპლექსურ და სისტემურ მიდგომას. აქედან გამომდინარე, ხარისხიანი ჯანდაცვის პროდუქტის შესაქმნელად საჭიროა შესაბამისი მატერიალურ-ტექნიკური რესურსებით უზრუნველყოფა და ჯანდაცვის პერსონალის მხრიდან საუკეთესო პროფესიული უნარ-ჩვევების გამოვლენა. მედიცინის ინსტიტუტის თანახმად, ხარისხი განისაზღვრება, როგორც ინდივიდისა და საზოგადოებისთვის გაწეული სამედიცინო მომსახურების შედეგად მიღებული მაჩვენებელი, რომელიც შეესაბამება დადგენილ მოთხოვნებს.

გლობალური მასშტაბით, ჯანდაცვის სფეროში ადამიანური რესურსების სერიოზული დეფიციტია, რაც დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებისთვის წარმოადგენს დიდ ტვირთს. აღნიშნულმა მოცემულობამ არამარტო მნიშვნელოვნად შეაფერხა ჯანმრთელობის დაცვასთან დაკავშირებული მიზნების მიღწევა, არამედ ხელი შეუშალა საყოველთაო ჯანდაცვის სისტემის დაჩქარებულ წინსვლასაც. სხვა დაბალ შემოსავლიანი ქვეყნების მსგავსად, საქართველოც განიცდის მაღალკვალიფიციური ადამიანური რესურსების ნაკლებობას, განსაკუთრებით კი დეფიციტურ საექიმო სპეციალობებში. არსებული კადრების ეფექტური გამოყენება, მათ შორის პროფესიული კომპეტენციების გადანაწილება, განიხილება როგორც დროებითი ღონისძიება. ამასთან, მიზანმიმართული

ქმედებები ხორციელდება სახელმწიფო პოლიტიკის შენარჩუნებისა და სამედიცინო კადრების გაუმჯობესების მიზნით.

ანალიზის შედეგები ადასტურებს, რომ აუცილებელია საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო დაწესებულებების ხელმძღვანელთა ლიდერული და მმართველობითი უნარ-ჩვევების გამოვლენა. აღნიშნული უნარ-ჩვევები მოიცავს პოლიტიკისა და სტრატეგიული გეგმის შემუშავებას, დანერგვას და განხორციელებას, ადამიანური რესურსებისა თუ ფინანსურ მართვას, აღჭურვილობისა და ინფრასტრუქტურის მართვას, საინფორმაციო მენეჯმენტს, რისკების და კატასტროფული მდგომარეობების მართვას, ხარისხის მენეჯმენტს, ზედამხედველობას, მონიტორინგსა და კონტროლს, ეთიკური ღირებულებების ცოდნასა და პატივისცემას. მენეჯერებმა, თავიანთი უფლება-მოვალეობის შესრულებისას უნდა შექმნონ მმართველობითი უნარ-ჩვევების ეფექტური გამოყენება.

საქართველოს შრომის ბაზრის გათვალისწინებით, გლობალური მასშტაბით ახალი თაობის აღზრდა ჯანდაცვის ადმინისტრირების მიმართულებით, უზრუნველყოფს ღრმა ცოდნის, უნარ-ჩვევებისა და მაღალკომპეტენტური კადრების ჩამოყალიბებას, ეს კი ხელს შეუწყობს ეროვნულ დონეზე ჯანდაცვის კრიტიკული საკითხების მოგვარებას. მაღალკვალიფიციური კადრების მომზადებისთვის მნიშვნელოვანი წინგადადგმული ნაბიჯი იქნება ჯანდაცვის ადმინისტრირების მიმართულებით სტუდენტზე ორიენტირებული, ქართულ-ამერიკული სამაგისტრო პროგრამის შემუშავება და მისი განხორციელება.

TESTING OF DRUGS IN THE IMPLEMENTATION OF CUSTOMS CONTROL IN UKRAINE: LEGAL ASPECTS

¹Shevchuk V., ¹Shevchuk O., ¹Matyukhina N., ¹Zatenatskyi D., ²Chub O.

¹Yaroslav Mudryi National Law University; ²National Pharmaceutical University, Ukraine

In modern conditions, in the implementation of customs control of medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors when they are crossed the customs border, the issues resolved by experts should ensure compliance with the law. In 2018, the expert subdivisions of the customs authorities received 11,624 requests for research, samples (trial item) of about 34,726 were also examined. In order to identify substances which are prohibited or restricted to cross through the customs border of Ukraine, 2,441 samples were examined, and in 1035 (42, 4) cases such goods were identified [5]. During 2013, expert subdivisions of the customs authorities of Ukraine examined over 2,000 samples for the presence of controlled substances, where narcotic, psychotropic substances, or precursors were revealed in a half of them. Besides this, 10 new synthetic and natural origin of psychotropic combinations were identified exactly in 2013 for the first time. In general, during 2008 - 2015 55 types of new psychoactive combinations were identified by customs laboratory specialists [24].

Certain aspects of customs expertise in cases of violation of customs rules have already been studied in the scientific literature [1,4,6,8], but the legal issues of running expert examinations of medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances and also precursors for the customs purpose were not the subject of study by researchers in modern conditions, so that indicates the relevance of this study.

The basis of this study is an interdisciplinary method to the analysis of legal problems of the examination of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors in the implementation of customs control using comparative legal, methods of analysis and synthesis, dialectical and systemic methods.

Articles 2, 13 of the Law of Ukraine "On Narcotic Drugs, Psychotropic Substances and Precursors" [21] and Article 197 of the Customs Code of Ukraine [9] indicate that narcotic drugs, including plants, and psychotropic substances included in lists No. 1, No. 2 and No. 3 of the Table I List of narcotic drugs,

psychotropic substances and precursors [14] according to certain codes (for example, 1211.1301, 2806, etc.) of the Ukrainian classification of goods of foreign economic activity are prohibited for import, export and transit through the customs territory of Ukraine [12]. Import and export of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors is carried out by enterprises in case of obtaining permission for each individual operation, which is issued by the State Service of Ukraine on Medicinal Products and Narcotic Drugs Control. Issuance of permission is carried out in coordination with the Security Service of Ukraine [18]. Based on the provisions of this regulatory legal act, the following types of permits can be distinguished: 1) for the one-time importation into Ukraine of unregistered such medicinal products; 2) for import into Ukraine for registration of samples of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors; 3) the importation as a humanitarian aid of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors; and also for 4) their export 5) and transit. The customs authorities at the specified permission put a mark on the delivery of each batch of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors. [18]. Importation into the territory of Ukraine (export from the territory of Ukraine) or transit through the territory of Ukraine of such medicinal products is carried out only through customs, determined by the Cabinet of Ministers of Ukraine [15].

Drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors when crossing through the customs border of Ukraine are subject to customs control and clearance. Customs control is a set of measures implemented to ensure compliance with the provisions of the Customs Code of Ukraine, laws and other regulatory acts on state customs, international agreements of Ukraine, concluded in accordance with the law (clause 24, Article 4) [9]. The main rules of the Customs Code of Ukraine, defining customs control, are set out in Section 11 "Customs Control" (Articles 318-363), and (Chapter 50 (Articles 356-357) is devoted to customs expertise implementing during customs control.

One of the activities of the State Customs Service of Ukraine is the organization and implementation of customs examinations in the customs service and its territorial entities (p.64 article 4) [16]. Examination of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors should be referred to the method of customs control. This is confirmed by the fact that the Customs Code of Ukraine does not include customs expertise into the forms of customs control, which are provided for in Article 336 of this Code [9], in the legal literature also expertise refers to the method of customs control [7, p.42].

In the process of customs control of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors, if it is necessary to apply special knowledge, specialists and experts can be involved, in accordance with Article 327 of the Customs Code of Ukraine. This article of the law regulates the issues of reimbursement of expenses related to the participation of specialists or experts in the implementation of customs control [9]. It is also indicated that the choice of a specialist or expert is carried out by the head of the Entity of Revenues and Fees or his deputy with consultation with the head of the enterprise or institution where the specialist or expert works. It should be noted that the Entity of Revenues and Fees is included in the central executive entity that provides the formation and implements the state tax and customs policy (State Customs Service of Ukraine), customs and customs posts (clause 34-1 of article 4) (hereinafter - customs organisations) [9]. In accordance with the provisions of Art. 502

of the Labor Code of Ukraine, an expert can be a person who has the necessary knowledge to provide the relevant conclusion and has the right: 1) to get access to the case materials relating to the subject matter of the examination; 2) to file petitions for the provision of additional information if necessary for the provision of conclusions [9]. It should be noted that the customs examination of medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors imported into the customs territory of Ukraine is carried out in the following cases: 1) in cases of violation of customs rules in order to clarify issues arising and obtain evidence necessary for consideration these cases; 2) under customs control and customs clearance [13].

The definitions «narcotic drugs» and «psychotropic drugs» are not defined at the legislative level, although these concepts are often used in regulatory acts to refer to a «special» variety (separate category) of pharmaceutical products [23]. The Law of Ukraine "On Medicinal Products" states that narcotic medicinal products are medicinal products which, in accordance with the legislation, are classified as narcotic [20]. It therefore requires the resolution of the distinction between "narcotic drugs" (art. 1) [14,21], ««Narcotic drugs»; [20-22] and «narcotic (psychotropic) drugs», because the basic definitions should be clear and unambiguous. When distinguishing the above categories, it seems more appropriate to use the common for these concepts of the construction "drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors". We propose to introduce the concept of this definition in Art. 1 of the Law of Ukraine «On Narcotic Drugs, Psychotropic Substances and Precursors» [21].

In order to clarify the essence of the definition "examination of medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors" in the field of customs, let us present the scientists' points of view on the term "examination" in a general sense. The Customs Code of Ukraine does not define the term "customs examination". Only in Article 515, the Customs Code of Ukraine determines that examination is appointed if, in order to clarify issues arising in the case of violation of customs rules, there is a need for special knowledge in certain branches of science, technology, art, religion and like that. The specified examination is not a forensic examination [9].

In the legal literature, the concept of "examination" is a special type of scientific research that is carried out by experts in order to obtain a reliable, qualified and independent opinion necessary for making a reasoned decision on problematic or controversial issues arising in various fields of human activity [11]. Other researchers interpret this definition as research, testing, analytical research, quantitative or qualitative assessment by a highly qualified specialist, institution or organization of a particular subject, requiring special knowledge in the relevant field of public activity, the results of which are recorded in the form of an expert opinion. [3,]. There are also opinions of scholars in the legal literature that "customs examination" is a special scientific study carried out by an expert in order to solve problems in the field of customs [1], or it is considered in two aspects: on the first, it is the action of state employees (customs experts), in accordance with the norms of current legislation based on the implementation of their official duties; The second aspect is a scientific activity, the purpose of which is to provide a reasonable conclusion regarding the object of research in accordance with the request of customs authorities [8] From our point of view, the legal combination "customs examination of medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors" should be understood as a special scientific and practical research carried out by an expert to solve problems in

the field of customs regarding the medicinal drugs arising in the case of violation of the requirements of customs legislation.

In relation to medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances and precursors, an expert may be a person who has high qualifications, special knowledge, has experience in the relevant field of activity; speaking fluently Ukrainian, has a higher pharmaceutical, chemical, biological, technical or other education (depending on the specifics of the issues, are considered and solved), while people with an academic title and academic degree are given preference (paragraph 3.1) [19]. If there are some reasons, various examinations of such medicines (drugs) can be prescribed, such as forensic pharmacological, agrotechnical, forensic biological, chemical-technological, medico-narcological, forensic psychiatric, etc. [2,10]. The purpose of the examination of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors is to obtain a scientifically based, properly procedural expert opinion of the facts identified by it, which, together with other sources of evidence, will be assessed by a customs official or court.

The approximate scheme of customs examination of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors when moving them across the customs border of Ukraine, in our opinion, should look like this:

Stage 1. Preparation of requests from customs authorities for the examination of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors in the Department of Tax and Customs Expertise (hereinafter referred to as customs laboratories). Currently, the system of customs expert units in Ukraine consists of the Department of Tax and Customs Expertise DFS (Kiev). In addition to these units, the structure includes five separate departments for examinations and researches located in the cities of Dnipro, Lviv, Odessa, Severodonetsk, Kharkov and Uzhgorod. These laboratories carry out examinations and researches only in the fields of the customs authorities. The request must specify the basis and purpose of the request direction, determine the tasks for research (analysis, examination), namely what characteristics of the product (composition, physical, physical and chemical properties, etc.) need to be checked or define [17].

Stage 2. Preparation of a set of documents for the object of a research. This set of documents includes: the original of the act on the conclusion of samples (trial items); a copy of an inspection certificate for medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors (if available); copies (customs declaration, foreign economic agreement (contract), invoices, bills of parcel, waybills, certificates (conclusions, registration certificates of authorized state entities, if available), technical and technological documentation on the composition, physical and chemical properties of the goods, information on the main technological stages of their production and destination [17].

Stage 3. Sampling and samples (if necessary). Taking samples and trial items of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors is carried out in accordance with the provisions of Art. 84 Tax Code and articles 356 and 357 of the Customs Code of Ukraine [9] upon written request of the owner of medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors or his authorized representative, and with the permission of the customs authorities (part 1 of article 355). As well as taking samples (trial items) is carried out by officials of the customs authority in the framework of customs control procedures (part 4 of article 366). The act of taking samples (trial items) of goods in triplicate is drawn up.

Stage 4. Sending of samples (trial items) and their documentation to the customs laboratory. Selected samples of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors are securely packed and sent to the laboratory together with the previously prepared shipping documents. At the same time, the act on sampling and samples of goods is provided in the form of the original, other documents "in the form of copies, certified by the customs authority [17]. For each sample taken (trial item) a separate customs security is attached.

Stage 5. Executing of research by the customs laboratory. The research of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors in the implementation of customs control is made within 10 days from the date of their receipt. The choice of method (methodology) for implementing research (examinations) is the responsibility of the expert [17].

Stage 6. Preparation of expert conclusions on the results of research. In the conclusion of the results of the examination the following must be indicated: the place and date of the examination; by whom and on the basis of which document the examination was carried out; questions asked to the expert; objects of research; information and documents provided by the expert; the content and results of the examination with an indication of their execution; evaluation of results, examination itself, conclusions and their justification. In the case of research of medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors in the implementation of customs control and customs clearance, the conclusion is drawn up in two copies [17]. The expert makes a conclusion in writing on his own behalf. The essence of his research and the rationale for answering the questions posed are presented in the conclusion. The expert's opinion is not mandatory for the customs official; in the case of this person's disagreement with the expert's conclusion, a justification for such disagreement must be provided [9].

Stage 7. Sending of the conclusion of the customs laboratory according to the results of the examination. The conclusion of the expert of the customs laboratory is delivered to the customs authority, with a mandatory mark in the register of findings issued on the requests for the examination of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors, by mail or other means of information technology [17].

Conclusion. Examination of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors is an important part of their customs control and customs clearance. The purpose of this examination is to obtain a scientifically grounded, properly procedural expert opinion on the facts that it has identified, which, together with other sources of evidence, will be assessed by a customs official or court. Examination of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors is not a forensic examination, and it can be attributed to a special class of examinations, since it has the characteristic features inherent only in it: subject, tasks, objects, and research methods. The procedure for the appointment and execution of customs examinations of drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors must comply with international requirements, including international standards (methods) of implementation of expert research.

REFERENCES

1. Брачук А.О. Митні експертизи: поняття характеристика та види. URL.file: // C:/Users/1722/Downloads/Ms_2015_3_11%20(7).pdf

2. Діяльність прокурора з протидії порушенням законодавства у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів: наук.-практ. посібн. / за заг. ред. В. А. Занфірова. К.: Нац. акад. прокуратури; Істина, 2012. – 246 с.
3. Додін Є. В. Особливості проведення експертизи з деяких видів митних справ / Митна справа. 2004. № 3. С. 3–9.
4. Дорофєєва Л.М. Проблемні питання правового забезпечення та організації здійснення експертиз у митній справі http://www.pap.in.ua/3_2017/38.pdf
5. Звіт роботи Департаменту податкових та митних експертиз ДФС. URL http://sfs.gov.ua/data/material/000/287/372382/Zv_t_DPME_DFS_pro_vikonannya_planu_roboti_u_2018.pdf
6. Карпенко Г.Л. Організаційно-правовий механізм митних експертиз URL.<http://dspace.onua.edu.ua/bitstream/handle/11300/9201/Karpenko%20LP-2018-6.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Колпаков А. Ф. Экспертиза как метод таможенного контроля // Таможенная политика на Дальнем Востоке. 2013. № 4 (65). С. 42-51
8. Мельник О. Г. Хмаренко В.С. Митна експертиза: сутність, призначення та види. URL.http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvntu_2012_22
9. Митний кодекс України: Закон України від 13.03.2012 р № 4495-VI. URL. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4495-17>
10. Настільна книга слідчого: наук.-практ. видання для слідчих і дізнавачів. (2-ге вид., перероб. і доп. / [М. І. Панов, В. Ю. Шепітько, В. О. Коновалова та ін.]. К.: Вид. дім «Ін Юре», 2007. 728 с.
11. Основы таможенного дела: учебник / под общ. ред В. Г. Драганова. М.: ОАО «Экономика», 1998. С.229. 687 с.
12. Переліки товарів (з кодами УКТ ЗЕД), на переміщення яких через митний кордон України у відповідному напрямку встановлено заборону. URL. <http://sfs.gov.ua/baneryi/mitne-oformlennya/subektam-zed/zaboroni-ta-obmejenya-priremischenni/>
13. Положення про Департамент податкових та митних експертиз ДФС : наказ ДФС від 01.10.2014 № 154. URL. <http://sfs.gov.ua/pro-sfs-ukraini/struktura-/spetsializovan-department/spetsializovana-laboratoriya/diyalnist/normativna-baza/72806.html>
14. Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів: пост. КМ України від 06.05.2000 р, № 770 // Офіц. вісн. України. 2000. № 19. Ст. 789.
15. Про затвердження Переліку пунктів пропуску через митний кордон України, через які дозволяється переміщення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів: пост. КМ України від 25.12. 2002 р. № 1950 // Офіц. вісн. України. 2003. № 52. Ст. 2371
16. Про затвердження положень про Державну податкову службу України та Державну митну службу України: постанова КМ України від 6.03.2019 р. № 227. URL. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/227-2019-%D0%BF>
17. Про затвердження Порядку взаємодії структурних підрозділів та територіальних органів Державної фіскальної служби України із Спеціалізованою лабораторією з питань експертизи та досліджень ДФС під час проведення досліджень (аналізів, експертиз), Нормативів взяття проб (зразків) товарів для проведення дослідження (експертизи), форм акта про взяття проб (зразків) товарів та висновку: наказ Міністерства України 02.12.2016 р. № 1058. URL.<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/z1693-16>.
18. Про затвердження Порядку видачі дозволів на право вве-

- знення на територію України, вивезення з території України або транзиту через територію України наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів: постанова КМ України від 3.02.1997 р. № 146. URL. <https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/146-97-%D0%BF>
19. Про затвердження Порядку залучення експертів, експертних організацій для розгляду і вирішення питань, що належать до повноважень Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення: наказ МОЗ України від 11.02.2004 № 79 // Офіційний вісник України . 2004. № 8. Ст.506. С. 228.
20. Про лікарські засоби: Закон України від 04.04.1996 р., № 123/96 // Відом. Верхов. Ради України. 1996. № 22. Ст. 86.
21. Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори: Закон України від 15.02.1995 р., № 60/95 – ВР // Відом. Верхов. Ради України. 1995. № 10. Ст. 60.
22. Про схвалення Стратегії державної політики щодо наркотиків на період до 2020 року: розпорядж. КМ України від 28.08.2013 р., № 735-р // Офіц. вісн. України. 2013. № 76. Ст. 2829.
23. Станкевич О.О. Щодо співвідношення понять «наркотичні лікарські засоби», «психотропні лікарські засоби» та «фальсифіковані лікарські засоби» URL.<http://www.apdp.in.ua/v79/20.pdf>
24. Экспертная деятельность в таможенной и налоговой сферах. URL. <http://www.visnuk.com.ua/ru/pubs/id/6609>

SUMMARY

TESTING OF DRUGS IN THE IMPLEMENTATION OF CUSTOMS CONTROL IN UKRAINE: LEGAL ASPECTS

¹Shevchuk V., ¹Shevchuk O., ¹Matyukhina N., ¹Zatenatskiy D., ²Chub O.

¹Yaroslav Mudryi National Law University; ²National Pharmaceutical University, Ukraine

The purpose of the study is to analyze certain aspects of the legal regulation of the examination of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors in the field of customs. To achieve this goal, we analyzed the number of customs examinations carried out, new narcotic compounds identified for the first time. An analysis of the understanding of the definition “examination” and “customs examination” in the scientific literature. Two directions of the implementation of expert examinations of medicines containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors in the field of customs were identified, its concept was defined. It is proposed to attribute the investigative examination to the methods of customs control. It was found out that this examination is not a forensic examination, and it can be attributed to a special class of examinations, since it has characteristic features inherent only in it: subject, tasks, objects, and research methods. Seven stages of the implementation of expert examinations of medicinal products containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors during customs control are highlighted and their procedural order is analyzed.

Keywords: customs examination, drugs containing narcotic drugs, psychotropic substances, or precursors, customs control, customs control methods.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ТАМОЖЕННОГО КОНТРОЛЯ: ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

¹Шевчук В.М., ¹Шевчук А.М., ¹Матюхина Н.П.,
¹Затенацкий Д.В., ²Чуб Е.В.

¹Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого; ²Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Целью исследования явился анализ отдельных аспектов правового регулирования проведения экспертизы лекарственных средств, содержащих наркотические средства, психотропные вещества или прекурсоры в сфере таможенного дела. Для достижения указанной цели проанализировано количество проведенных таможенных экспертиз впервые идентифицированных новых наркотических соединений.

Проведен анализ понимания термина «экспертиза» и «таможенная экспертиза» в научной литературе. Выделены два направления производства экспертиз лекарственных средств, содержащих наркотические, психотропные вещества или прекурсоры в сфере таможенного дела, установлено понятие экспертизы. Предложено отнести исследуемую экспертизу к методам таможенного контроля. Выявлено, что указанная экспертиза не является судебной экспертизой и ее следует отнести к особому классу экспертиз, поскольку она имеет присущие только ей характерные признаки: предмет, задачи, объекты и методы исследования. Выделены семь этапов производства экспертиз лекарственных средств, содержащих наркотические, психотропные вещества или прекурсоры при осуществлении таможенного контроля и проанализирован их процессуальный порядок.

რეზიუმე

სამკურნალო ნარკოტიკული საშუალებების ექსპერტიზა საბაჟო კონტროლის განხორციელების დროს: სამართლებრივი ასპექტი

¹გ. შევჩუკი, ¹ა. შევჩუკი, ¹ნ. მათიუხინა, ¹დ. ზატენაცკი,
²ე. ჩუბი

¹იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი; ²ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნარკოტიკული საშუალებების, ფსიქოტროპული ნივთიერებების ან პრეკურსორების შემცველი სამკურნალო საშუალებების ექსპერტიზის ჩატარების რეგულაციის სამართლებრივი ასპექტების ანალიზი საბაჟო სფეროში. ამ მიზნით გაანალიზებულია პირველად იდენტიფიცირებული ახალი ნარკოტიკული შენაერთების საბაჟო ექსპერტიზების ჩატარებული რაოდენობა, ასევე გაანალიზებულია გაგება ტერმინებისა “ექსპერტიზა” და “საბაჟო ექსპერტიზა” სამეცნიერო ლიტერატურაში. გამოყოფილია ნარკოტიკული საშუალებების, ფსიქოტროპული ნივთიერებების ან პრეკურსორების შემცველი სამკურნალო საშუალებების ექსპერტიზის წარმოების ორი მიმართულება, დადგენილია ექსპერტიზის ცნების არსი. ავტორების მიერ შეთავაზებულია გამოკვლეული ექსპერტიზის მიკუთვნება საბაჟო კონტროლისათვის. გამოვლენილია, რომ აღნიშნული ექსპერტიზა არ წარმოადგენს სამართლო ექსპერტიზას და იგი მიკუთვნებულ უნდა იქნას ექსპერტიზის გამორჩეული კლასისათვის, აქვს რა მხოლოდ მისთვის დამახასიათებელი ნიშნები: კვლევის საგანი, მიზნები, ობიექტი და მეთოდები. საბაჟო კონტროლის განხორციელების დროს გამოყოფილია ნარკოტიკული საშუალებების, ფსიქოტროპული ნივთიერებების ან პრეკურსორების შემცველი სამკურნალო საშუალებების ექსპერტიზის წარმოების შვიდი ეტაპი და გაანალიზებულია მათი პროცესუალური თანმიმდევრობა.

DETERMINATION OF THE INITIAL MOMENT OF LIFE OF A PERSON IN UKRAINE

Dunaieva T., Krainyk H.

*Academician Stashis Scientific Research Institute
for the Study of Crime Problems National Academy of Law Sciences of Ukraine; Kharkiv, Ukraine*

Investigating the legislation of Ukraine in the part of the initial moment of human life. Based on the foregoing, it is advisable to enshrine at the legislative level the initial point of life protection – from 25 weeks from the moment of fertilization, when the body of a newborn can exist and develop without the mother’s body.

It is also proposed to make changes to part 1 of Art. 50 The Law of Ukraine «Basics of the Legislation of Ukraine on Health Protection» of 19.11.1992 № 2801-XII, in particular, to replace in the text «Operation of induced abortion (abortion) can be carried out at the request of a woman in health care facilities in pregnancy for no more than 12 weeks, as an exception for medical purposes, when there is a real threat to the life of a woman in

the future birth or before the birth of a child - no more than 13 weeks, but it is possible and a later term, based on medical indications» and to make changes to other laws and by-laws. This will improve the demographic situation in the country, preserve the health of women for whom late-term abortion can be dangerous infertility or even result in death.

Among the important issues of patient protection in Ukraine [39; 52], the study of the initial moment of human life remains insufficiently investigated.

The focus of the work is the importance of determining the initial moment of human life in Ukraine. Various points of view and normative definitions of the initial moment of human life are considered. This is important for the criminal law qualifi-

cation of attacks on human life. Considering the definitions of the initial moment of a person's life, specialists identify various time intervals from which, in their opinion, human life should be protected by criminal legal means.

In foreign literature, the most common is the point of view that human life arises and is subject to protection from the moment of conception (A. Marjorie, K. L. Moore, J. Eppig, T.W. Sadler et al) or later, but up to the moment childbirth, for example, from the moment of the formation of the brain (neural tube) etc (R. D. Sharapov, V. M. Trubnikov, T. A. Pavlenko, A. E. Radutniy, D. V. Solariova, J. M. Goldenring et al); from the beginning of independent breathing of a newborn child (M. D. Shargorodsky, M. S. Tagantsev); from the moment of separation of the fetus from the mother's womb (A. N. Krasikov, A. A. Piontkovskij, S. V. Borodin, V. D. Nabokov, O. L. Starko, D. E. Johnsen et al); from the beginning of physiological birth (V. V. Stashis, M. I. Bazhanov, J. Stasiūnienė et al).

The authors of the proposed article drew attention to the inconsistency of the existing approach to the initial and final moment of a person's life, since the criteria used to determine it are different – the beginning of physiological birth and brain death (or biological death).

The authors of the article believe that an important direction in the implementation of not only the criminal law, but also a different policy of our state should be the direction to protect the lives of their own citizens, as well as unborn children. The article is aimed at identifying and finding solutions to pressing problems in the field of regulation of the beginning of legal protection of human life, based on a generalized analysis of the regulatory framework of Ukraine, existing theoretical views.

As a result of the study, individual proposals were made to improve the legislation of Ukraine in the field of protecting the human right to life. It is proposed to amend Part 1 of Art. 50 of the Law of Ukraine «Basics of the Legislation of Ukraine on Health Protection» № 2801-XII of 19.11.1992, in particular, replace in the text «The operation of artificial termination of pregnancy (abortion) can be performed at the request of a woman in health care facilities during pregnancy for a period not exceeding 12 weeks» and amend other laws and by-laws.

Materials and methods: The authors of the article have used methods of analysis and synthesis, comparative and legal method. The assessment and analysis of scientific literature, of domestic and foreign experience has been developed.

The aim of the article is to investigate the initial moment of a person's life, which is important for a clear definition of the moment when his protection by Ukrainian law begins, and to separate from legal or illegal abortions, as well as to propose an approach to determining the initial moment of life, corresponding to logic, than existing in the current legislation of Ukraine (at today the initial moment of life in Ukraine is determined by the beginning of childbirth, and the final - the death of the brain, that is, the criteria for determining the beginning and end of life different - the beginning of childbirth and the death of the brain; we suggest both the initial and final moments of life to associate with the brain - from the formation and beginning of the functioning of the human brain to his death, that is, the criterion one - the brain) and a more humane approach to determining the initial moment of life than exists now (life, if our proposals are taken into account by the legislator, will be protected at an earlier stage, from 12 weeks of pregnancy, not from the moment of delivery). We investigated the results obtained by other scientists, as well as regulations, in particular, the Law of Ukraine «Basics of the Legislation of Ukraine on Health Protection» № 2801-XII of November 19, 1992 [22].

Results and their discussion. The right to life is one of the most important personal rights and freedoms that guarantee the safe existence of man as a biological being and a subject of public relations [6, p. 168]. The right to life and its protection are guaranteed by the Universal Declaration of Human Rights, the International Covenant on Civil and Political Rights, the European Convention on Human Rights and Fundamental Freedoms, the Constitution of Ukraine, the Civil Code of Ukraine and the Criminal Code of Ukraine [7; 19; 13; 15; 36; 17], other regulations.

But none of these regulations determines the moment from which life originates in legal significance. The problem of determining the initial moment of human life in Ukraine continues to be quite a debatable issue. The reason for this is the fact that both the processes - birth and dying – are quite long, which gives rise to different points of view of scientists, both in the field of law and in the medical industry.

The regulations of 1.2 of the Instruction for determining the criteria of the perinatal period, live-born and stillborn, approved by the order of the Ministry of Health № 179 of 29 March 2006, established that «live birth is the expulsion or extraction of the fetus's mother, who, after expulsion/recovery (regardless of the duration of pregnancy or whether the umbilical cord is cut and the placenta detached) breathes or has other signs of life, such as heartbeat, umbilical cord pulsation, certain movements of skeletal muscles» [12].

The preamble of the Declaration of the Rights of the Child of 1959 states that «a child, due to his physical and mental immaturity, needs special protection and care, including adequate legal protection, both before and after birth...» [10]. According to Art. 1 Convention on the Rights of the Child of 1989, «A child is every human being until the age of 18, unless, by law applicable to that child, he does not reach adulthood earlier» [14].

In the theory of criminal law of Ukraine, the dominant position is on recognizing the beginning of physiological childbirth as the beginning of a person's life. But there are different approaches within this position. For example, it is believed that a person's life begins from the moment when the child is able to self-existence, completely separated from the mother's body and made his first breath (V. I. Borisov, V. N. Kuts, V. N. Lysenko, A. V. Naumov, A. E. Radutniy, D. V. Solariova et al). Particular attention is paid to the consideration of the signs that characterize the initial moment of a child's life, namely breathing, heartbeat, umbilical cord pulsation or arbitrary movement of musculature [3; 18, p. 39; 21, p. 203; 26; 28].

A. E. Radutniy draws attention to the fact that the biological life of a person begins long before his birth, as evidenced by the latest scientific research. Thus, the resolution of the Council of Europe session on bioethics (December 1996) determined that the embryo is a person for 14 days after fertilization [26, p. 156-157]. In accordance with the principles of natural law it is not possible to recognize the human status of the embryo, in order to exclude possible manipulation spree over it [11, p. 8].

In medicine human life is considered within two periods (intrauterine and out-of-uterine). The first period is intrauterine, when the life of a new human organism arises as a result of fertilization, i.e. from the moment of conception to the complete release of the fetus from the womb of the mother. This period is characterized by the relative autonomy of the fetus in the mother's body. The intrauterine or prenatal period is also divided into two parts: embryonic and fetal (fruitful). During the embryonic period, organs and body parts are formed and last eight weeks. During the fetal period, the size of the organs is mainly increased and the formation of organs is completed [1,

p. 197]. The second period, out-of-uterine, is the existence of a child regardless of the mother's body as a result of live birth. So, life in the biological sense arises before the actual birth of a person [34, p. 70].

From the point of view of Christian culture, the right to life in humans arises from the moment of conception, that is, from the moment of fertilization by the sperm of the egg. The Christian religion opposes abortion, perceiving it as premeditated murder.

Let's consider the most common opinions about the beginning of a person's life and, accordingly, his initial moment of criminal-legal protection.

In the legal and medical literature of recent years highlight such most common approaches to the definition of the initial moment of human life: 1) from the moment of conception (S. D. Poroshuk, V. V. Onufrienko, A. Marjorie, K. L. Moore, J. Eppig T. W. Sadler, T. V. Persaud, D. N. Irving, V. A. Golichenkov et al) [24, p. 11-12; 37; 41; 44; 45; 46; 49; 51, p. 31], 2) since the formation of the brain (J. M. Goldenring, J. Seifert, T. A. Pavlenko, V.N. Trubnikov, A. E. Radutniy, D. V. Solariova, R. D. Sharapov et al) [38; 52; 31; 26; 28; 32]; 3) from the beginning of the self-breathing of a newborn baby or the moment of separation of the umbilical cord (N. S. Tagantsev, M. D. Shargorodsky) [30, c. 25; 33, c. 59]; 4) from the moment the fetus separated from the womb (D. E. Johnsen, S. V. Borodin, A. N. Krasikov, V. D. Nabokov, A. A. Piontkovsky, Ye. Ye. Shun'ko, E. A. Kostyuk, C. A. Boyarov et al) [42; 4; 16; 20, p. 8; 23; 35, p. 14; 5, p. 14]; 5) since the beginning of physiological childbirth (V. V. Stashis, M. I. Bazhanov, J. Stasiūnienė et al) [29; 43, p. 118].

V.N. Trubnikov and T.A. Pavlenko came to the conclusion that from a legal point of view, the beginning of a person's life should be recognized birth (formation) of the brain from the moment the fetus reaches 22 weeks of fetal development [31, p. 117].

In Art. 4 Of the American Convention on Human Rights, it stipulates that the right to life is protected by law, usually from the moment of conception. Abortion in the U.S. - Legalized (excluded the possibility for states to completely ban abortion) at the federal level since 1973, the Supreme Court's decision in *Roe v. Wade* [50]. Restrictions on abortion and funding vary by state. In 1992, states were given greater opportunities to restrict abortion by the Supreme Court's decision in *Planned Parenthood v. Casey* [48]; in 2007, «*Gonzales v. Carhart*» [38] ruled the federation had the power to ban abortion.

Professor A. Golichenkov argues that human life as a biological individual begins with the fusion of male and female sex cells and the formation of a nucleus containing a unique genetic material, and for all the time of fetal development, the new human body cannot be considered a part of the mother's body [2]. In our opinion, if this position is enshrined in criminal law, all illegal manipulation of the fetus, which may cause harm to his health or life, will be considered as an attack on the life or health of the person. The legitimacy of abortion would be abolished, but that phenomenon would not go away. This may, in particular, increase the number of criminal abortions performed outside the health care facility, both by the pregnant woman and by another person. In addition, termination of pregnancy will not be recognized as grievous bodily harm (p. 1 art. 121 of the Criminal Code of Ukraine) in relation to the deceased fetus.

Taking into account the foregoing, we believe that the initial moment of a person's life from the point of view of logic can be associated with 12 weeks from the moment of conception, because the formation of the brain tube in the fetus has already been completed and there is a heartbeat and its own system

Blood circulation. We consider it quite logical to determine the initial and final moment of life by using one criterion, which will be associated with both the formation and death of the brain, because the end point of human life is already considered to be biological death, which is established on the basis of fixation of irreversible changes in the cerebral cortex and central nervous system (brain death), the initial moment of human life in the literature is proposed to recognize the moment that is the opposite death of the brain, namely, the moment of its birth, that is, the appearance and onset of the functioning of the neural tube in the fetus, which is already formed by the 12-th week of conception. The fetal neural tube is the primary form of the development of the nervous system, which includes the brain and spinal cord [28]. At the same time, in order to recognize the initial moment of human life, one logic is not enough, knowledge in the field of medicine is necessary, and this sphere of knowledge is based on whether the child's body can successfully live and develop without the mother's body. Based on medical data, at 12 weeks the child will not be able to live independently, even with the help of doctors and latest technology. Also, if we agree that the initial moment of life arises from 12 weeks after fertilization, it will be a confirmation of the need to ban abortions as such, which in this case will equate to the premeditated murder of the unborn Person. The period of neural tube formation is a very dangerous period of pregnancy. At this time, the expectant mother should especially closely monitor her health, because there is a very high risk of defects, which in the future will be the causes of diseases of the central nervous system.

According to D. V. Solariova, it is unacceptable to allow abortion from 12 to 22 weeks, as already at the earlier weeks of pregnancy all organs and systems of the body are formed, on the 22-23rd day of pregnancy there is a reduction of the heart, and already on 9 week of pregnancy, almost all organs and systems are formed, the placenta, through which the fruit is gas-exchanged, provides its nutrients, excretion of metabolic products and life, begins to function [28], evidence of an already formed and functioning human body. At the same time, given that some embryos are formed faster, others are slower, we consider it appropriate to ban abortions from 12 weeks, because by this time the embryo is already beginning to turn into a human in many respects, and that reduce the risks to the mother's life and health, because the shorter the period of termination of pregnancy - the less, according to the general rule, such risks. However, we believe it is necessary to leave the possibility of medical abortions and abortions to women who have been victims of rape if the period of pregnancy does not exceed 12 weeks.

Illegal abortion is criminalized (Article 134 of the Criminal Code of Ukraine). If the proposed approach is approved, it will be in the act of infringing on the fetus after 12 weeks of fertilization. Medical conditions will include various fetal pathologies, in which the birth of a healthy child is impossible, as well as a threat to the life or health of the mother, which does not allow her to endure pregnancy.

We believe that it is appropriate to agree with the opinion of D. V. Solariova that it is necessary to consolidate at the legislative level and recognize the beginning of human life the beginning of the formation of a neural tube in the fetus, but with the clarification that it was possible to recognize the beginning point of life only theoretically, from the point of view of logic (since the basis of the beginning and end of life is taken one criterion – the brain (nervous tube), and from a practical point of view the initial moment of a person's life should recognize the moment when the moment when the child born will be able to

live independently, without the help of the mother's body. This point is approximately 24-25 weeks of pregnancy. The process of forming and starting the functioning of the neural tube in the fetus is finally completed not in the second week of pregnancy, but a little later, at about 10-12 weeks of pregnancy.

Although in theory there is a belief that the initial moment of a person's life should be considered the moment of appearance of a part of the body of a baby with a heartbeat from the body of the child [5]. This opinion can be explained by the fact that in practice it is easier to determine whether there was a baby from the body of a woman in labor, or not.

Enshrining in the regulations the right to life provides, by the definition of G. B. Romanovsky, not only the statement of this phenomenon, but also certain duties of the state to adopt effective legal norms [27].

Our proposals to improve the Criminal Code of Ukraine are as follows. Changes should be made to Art. 134 of the Criminal Code of Ukraine, namely to amend part 2: «Illegal abortion, i.e. abortion after twelve weeks of pregnancy, except in cases of medical conditions or rape victims ...». In the case of transferring the initial moment of a person's life from the beginning of physiological childbirth to an earlier stage, it is necessary to adopt the opinion expressed by A.V. Baylov on the need to amend the title II of the Special Part of the Criminal Code of Ukraine, namely, supplement art. 115-1 of this content: «Article 115-1. An attack on a viable human fruit. Killing or attempting to kill a viable fetus is punishable by seven to twelve years imprisonment» [2, с. 79]. Law of Ukraine «On the Protection of Childhood» of April 26, 2001 № 2402-III stipulate that every child has the right to live from the moment of recognition of his life-threatening and viable according to the criteria of the World Health Organization [25]. The European Court of Human Rights (the ECHR) has formulated a fairly unambiguous legal position on the moment of life. In the case «Vo v. France», the doctor's actions, which led to the termination of the pregnancy, were justified. The court argued that the uterine fetus, which is not a human being, did not fall under the protection of criminal law [3]. Indicative is the decision in «Paton v. UK», in which the ECHR stated that Article 2 did not guarantee the absolute right of the unborn child to live, and that the mother's needs were not yet in need born a child. The Court stated: «Given that the abortion laws of different countries examined by the convention institutes do not recognize the unborn child as a «person» who is directly subject to the protection of Article 2 of the Convention, the Court has concluded that if the unborn person has the right to life, this right is clearly limited by his mother's interests» [47].

A baby was born in Japan after an emergency caesarean section at the 24th week of pregnancy. The boy fully fit in two palms of an adult, and his weight was ten times inferior to normal, which is at least 2.8 thousand grams, and was 280 grams. Experts from Keio University in Tokyo note that such a small newborn boy came out for the first time in history. Only 23 cases are known when a child weighing less than 300 grams was rescued. Only four of them survived boys. The youngest girl was born in 2015 in Germany and weighed 252 grams [8].

Conclusions. Based on the foregoing, it is advisable to enshrine at the legislative level the initial point of life protection – from 25 weeks from the moment of fertilization, when the body of a newborn can exist and develop without the mother's body.

Today, the initial moment of life in Ukraine determines the

beginning of childbirth, and the final - death of the brain, that is, the criteria for determining the beginning and end of life are different - the beginning of childbirth and brain death; we offer to connect the initial and final moments of life with the brain - from the formation and beginning of the functioning of the human brain to his death, that is, the only criterion is the brain) and a more humane approach to determining the initial moment of life than exists now (life if we take into account our proposals the legislator will be protected at earlier stages - from the 12th week of pregnancy, and not from the time of birth). We examined the results obtained by other scientists, as well as normative acts, in particular, the Law of Ukraine «Basics of the Legislation of Ukraine on Health Protection» № 2801-XII of November 19, 1992.

As a result of the study, individual proposals were made to improve the legislation of Ukraine in the field of protecting the human right to life. It is proposed to amend Part 1 of Art. 50 of the Law of Ukraine «Basics of the Legislation of Ukraine on Health Protection», in particular, replace in the text «The operation of artificial termination of pregnancy (abortion) can be performed at the request of a woman in health facilities during pregnancy for a period not exceeding 12 weeks».

REFERENCES

1. Антропология: Хрестоматия /Авт.-сост.: Рыбалов Л.Б., Россолимо Т.Е., Москвина-Тарханова И.А. 4-е изд., стер. Москва : МПСИ; Воронеж: НПО «МОДЭК», 2004. 448.
2. Байлов А. В. Питання визначення початкового моменту кримінально-правової охорони життя людини. Право і безпека. 2014. № 1. С. 76–80.
3. Борисов В. И., Куц В. Н. Преступления против жизни и здоровья: вопросы квалификации. Харьков : Консум, 1995. 104 с.
4. Бородин С. В. Преступления против жизни. СПб. : Юрид. центр, 2003. 467 с.
5. Бозров С. Проблемы определения начала жизни человека в уголовном праве. Уголовное право. 2004. № 4. С. 13–14.
6. Булеца С. Б. Право особи на життя та здоров'я. Ужгород: Ліра. 2009. 546 с.
7. Всеобщая Декларация прав человека : принята Резолюцией 217А (III) на 3-ей сес. Генер. Ассамблее ООН от 10 дек. 1948 г. // https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/declhr.shtml.
8. В Японии выходили самого маленького новорожденного мальчика в истории. Голос. Материал от 27.02.2019 г. // <https://golos.ua/i/667522>.
9. Голиченков В. А., Попов Д. В. Заявление кафедры эмбриологии биологического факультета МГУ 03.09.1993 // <http://www.patriarchia.ru/db/text/3122712.html>.
10. Декларация прав ребенка: принята резолюцией 1386 (XIV) Генер. Ассамблеи ООН от 20 нояб. 1959 г. // https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/childdec.shtml.
11. Ибраева А. С., Утегенов Ч. К. Некоторые проблемы обеспечения права человека на жизнь: сравнительный анализ положений теории права и теории уголовного права. Вестник КазНУ. Серия юридическая. № 4 (64). 2012. С. 6-10.
12. Інструкція з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядок реєстрації живонароджених і мертвонароджених: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.03.2006 р., № 179 // <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0427-06>.

13. Конвенция о защите прав человека и основных свобод (Рим, 4 нояб. 1950 г.) // <http://www.echr.ru/documents/doc/2440800/2440800-001.htm>.
14. Конвенция о правах ребенка: принята резолюцией 44/25 Генер. Ассамблеи ООН от 20 нояб. 1989 г. // https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon.shtml.
15. Конституція України від 28.06.1996 р. // <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/254к/96-вр>.
16. Красиков А. Н. Преступления против права человека на жизнь : в аспектах de lege lata и de lege ferenda. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. 382 с.
17. Кримінальний кодекс України від 5.04.2001 р., № 2341-III // <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>.
18. Лысенко В. Н. Проблемы определения начального момента охраны жизни человека в уголовном праве. Российский следователь. 2002. № 2. С. 38–42.
19. Международный Пакт о гражданских и политических правах : Принят резолюцией 2200 А (XXI) Генер. Ассамблеи от 16 дек. 1966 г. // https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/ractpol.shtml.
20. Набоков В. Д. Элементарный учебник Особенной части русского уголовного права. СПб. : Сенатская типография, 1903. 96 с.
21. Наумов А. В. Практика применения УК РФ: комментарии судебной практики и доктринальное толкование. Москва: Волтерс Клувер, 2005. 1024 с.
22. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 р., № 2801– XII // <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
23. Пионтковский А.А. Уголовное право. Особенная часть. Преступления против личности. Москва : Юридическое издательство НКЮ СССР, 1938. 136 с.
24. Порошук С.Д., Онуфрієнко О.В. Право людини на життя як об'єкт нормативно-правового регулювання: сучасний стан, проблеми в Україні. Вісник Луганського інституту внутрішніх справ МВС України. 1998. Вип. 2. С. 3–18.
25. Про охорону дитинства: Закон України від 26.04.2001 р., № 2402–III // <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/2402-14>.
26. Радутний О. Е. Визначення початкового моменту виникнення життя людини у світлі універсальності інформаційних відносин та інформаційного простору. Проблеми законності. 2009. Вип. 105. С. 155–160.
27. Романовский Г. Б. Юридическое определение момента возникновения права на жизнь. Государство и право. 2007. № 11. С. 71–78.
28. Соларьова Д. В. Проблема визначення початкового моменту життя людини та її значення для кримінального та медичного законодавства. Молодий вчений. 2017. № 3. С. 563–566.
29. Сташис В.В., Бажанов М.І. Особа – під охороною кримінального закону. Харків : Право, 1996. 225 с.
30. Таганцев Н.С. О преступлениях против жизни по русскому праву / Исследование Н.С. Таганцева. Изд. 2-е, испр. и доп. С.-Пб.: Типография И. Мордуховского, 1873. 324 с.
31. Трубников В.М., Павленко Т.А. Концепція кримінально-правової охорони. Харків : Харків юридичний, 2009. 288 с.
32. Шарапов Р. Начало уголовно-правовой охраны жизни человека. Уголовное право. 2005. № 1. С. 70–81.
33. Шаргородский М. Д. Преступления против жизни и здоровья. М. : Юрид. изд-во МЮ СССР, 1947. 511 с.
34. Шевченко О. В. Проблемы визначення початку життя як об'єкту кримінально-правової охорони. Європейські пер-спективи. № 1. Ч. 2. 2011. С. 69–74.
35. Шунько С. С., Костюк О. О. Новонароджена дитина: фізіологічні основи початку життя. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2006. № 3 // <http://mazg.com.ua/ua-issue-article-33>.
36. Цивільний кодекс України : Закон України від 16.01.2003 р. № 435-IV. Відомості Верхов. Ради України. 2003. № 40–44. Ст. 356.
37. Cloning Human Beings. Report and Recommendations of the National Bioethics Advisory Commission. Rockville, MD: GPO, 1997 // <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/nbac/pubs/cloning1/cloning.pdf>.
38. Goldenring J. M. The brain-life theory: towards a consistent biological definition of humanness. Journal of medical ethics. 1985 // <https://jme.bmj.com/content/11/4/198>.
39. Gonzales v. Carhart. United States Supreme Court. 550 U.S. 124 (2007) // <https://supreme.justia.com/cases/federal/us/550/124/>.
40. Gornostay A., Ivantsova A., Mykhailichenko T. Medical error and liability for it in some post-soviet countries (Belarus, Kazakhstan, Moldova, Ukraine). Wiad Lek 2019, 72, 5 cz. I: 877-882.
41. Irving D. N. When do human beings begin? «Scientific» myths and scientific facts // <https://www.princeton.edu/~prolife/articles/wdhhbb.html>.
42. Johnsen D. E. The Creation of Fetal Rights: Conflicts with women's constitutional rights to liberty, privacy, and equal protection // <https://digitalcommons.law.yale.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=6983&context=yjl>.
43. Stasiūnienė J., Justickis V., Jasulaitis A. Newborn murder and its legal prevention. Sveikatos politika ir valdymas. 2015. Vol. 1, № 8: 91-119.
44. Marjorie A. Life Before Birth. 2-nd ed. England: Mosby-Wolfe. 1996.
45. Moore K. L. Essentials of Human Embryology. Toronto: B. C. Decker Inc. 1988. 194 p.
46. Moore K. L., Persaud T.V.N., Torchia M. Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects with student consult. 9-th edition. 2016. Philadelphia: Saunders, Elsevier. 368 p.
47. Paton v. United Kingdom: Judgment of 1 January 1980 // <http://hudoc.echr.coe.int/sites/eng/pages/search.aspx?i=001-58975>.
48. Planned Parenthood v. Casey. United States Supreme Court. 505 U.S. 833; 112 S.Ct. 2791; 120 L.Ed. 2d. 674 (1992) // <https://web.utk.edu/~scheb/decisions/Casey.htm>.
49. Report of the Human Embryo Research Panel. Ad hoc group of consultants to the Advisory Committee to the director, NIH. National institutes of health, Bethesda, Maryland, September, 1994. Vol. 1 // https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/559352/human_embryo_vol_1.pdf.
50. Roe v. Wade. United States Supreme Court. 410 U.S. 113 (1973) // <https://supreme.justia.com/cases/federal/us/410/113/>.
51. Sadler T. W. Langman's Medical Embryology. 7-th edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1995.
52. Seifert J. Is «brain death» actually death? The Monist. Vol. 76, Issue 2, 1 April 1993, 175–202; // https://www.pdcnet.org/monist/content/monist_1993_0076_0002_0175_0202.
53. Tatsiy V., Gutorova N., Pashkov V. Legal aspects of cancer diseases prophylactics of cancer: patients' right context. Wiad Lek, 2017; 6: 1108-1111.
54. Vo v. The France: Judgment of 8 July 2004 // <http://hudoc.echr.coe.int/sites/eng/pages/search.aspx?i=001-61887>.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE INITIAL MOMENT OF LIFE OF A PERSON IN UKRAINE

Dunaieva T., Krainyk H.

*Academician Stashis Scientific Research Institute for the Study of Crime Problems
National Academy of Law Sciences of Ukraine; Kharkiv, Ukraine*

The aim of the study was to study the initial moment of a person's life, which is important for a clear determination of when it begins to be protected by the legislation of Ukraine, and differentiation from legal or illegal abortions, as well as to propose an approach to determine the initial moment of life that is more consistent with the logic than exists in the current one the legislation of Ukraine. Today, the initial moment of life in Ukraine determines the beginning of childbirth, and the final - death of the brain, that is, the criteria for determining the beginning and end of life are different - the beginning of childbirth and brain death; we offer to connect the initial and final moments of life with the brain - from the formation and beginning of the functioning of the human brain to his death, that is, the only criterion is the brain) and a more humane approach to determining the initial moment of life than exists now (life if we take into account

our proposals the legislator will be protected at earlier stages - from the 12th week of pregnancy). We examined the results obtained by other scientists, as well as normative acts, in particular, the Law of Ukraine «Basics of the Legislation of Ukraine on Health Protection» № 2801-XII of November 19, 1992.

As a result of the study, individual proposals were made to improve the legislation of Ukraine in the field of protecting the human right to life. It is proposed to amend Part 1 of Art. 50 of the Law of Ukraine «Basics of the Legislation of Ukraine on Health Protection», in particular, replace in the text «The operation of artificial termination of pregnancy (abortion) can be performed at the request of a woman in health facilities during pregnancy for a period not exceeding 12 weeks».

Keywords: the right to life, the initial moment of human life, human life, abortion, murder, criminal law, childbirth.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЧАЛЬНОГО МОМЕНТА ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА В УКРАИНЕ

Дунаева Т.Е., Крайник Г.С.

*Научно-исследовательский институт изучения проблем преступности им. акад. В.В. Сташиса
Национальной академии правовых наук Украины, Харьков, Украина*

Целью исследования явилось решение актуальных проблем в сфере регулирования начала правовой защиты человеческой жизни, основанное на обобщенном анализе нормативно-правовой базы Украины и существующих теоретических воззрений. Начальным моментом жизни в Украине определяется начало родов, окончательным – смерть мозга, т.е. критерии определения начала и конца жизни разные. Авторы предлагают начальный и окончательный моменты жизни связать с формированием и началом функ-

ционирования головного мозга человека до его смерти, т.е. критерий один – состояние мозга, что позволит охранять жизнь на более ранних стадиях (12 неделя беременности). Авторы также предлагают операцию искусственного прерывания беременности (аборт) проводить по желанию женщины в учреждениях здравоохранения при беременности сроком не более 12 недель и внести изменения в соответствующие законы и подзаконные нормативно-правовые акты.

რეზიუმე

ადამიანის სიცოცხლის საწყისი მომენტის განსაზღვრა უკრაინაში

ტ.დუნაევა, გ.კრაინიკი

დანაშაულის პრობლემების შესწავლის აკად. ვ.სტაშისის სახ. სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადამიანის სიცოცხლის საწყისი მომენტის სამართლებრივი დაცვის დაწყების რეგულაციის სფეროში არსებული აქტუალური პრობლემების გადაჭრა, უკრაინის ნორმატიულ-სამართლებრივი ბაზის და არსებული თეორიული მოსაზრებების განზოგადებულ ანალიზზე დაფუძნებით. უკრაინაში სიცოცხლის საწყისი მომენტად განსაზღვრება მშობიარობის დაწყება, დამამთავრებლად – ტვინის სიკვდილი, ანუ სიცოცხლის დაწყებისა და დასრულების განსაზღვრის კრიტერიუმები განსხვავებულია. ავტორები მკითხველს სთავაზობენ, სიცოცხლის საწყისი და დამამთავრებელი მომენტე-

ბი დაკავშირებული იყოს ადამიანის თავის ტვინის ფორმირებასა და ფუნქციონირების დაწყებასთან და ტვინის სიკვდილთან, ანუ კრიტერიუმში იყოს ერთი – ტვინის მდგომარეობა, რაც სიცოცხლის დაცვას უფრო ადრეულ სტადიებზე (ორსულობის 12 კვირის ვადა) გახდის შესაძლებელს. ავტორები, ასევე, იძლევიან რეკომენდაციას, ქალის სურვილით ორსულობის ხელოვნური შეწყვეტა (აბორტი) სამკურნალო დაწესებულებებში ჩატარდეს ორსულობის არაუმეტეს 12 კვირის ვადაზე, ასევე, შევიდეს ცვლილებები შესაბამის კანონებსა და კანონქვემდებარე ნორმატიულ-სამართლებრივ აქტებში.

EUTHANASIA IN THE DIGITAL AGE: MEDICAL AND LEGAL ISSUES AND CHALLENGES

Razmetaeva Y., Sydorenko O.

Yaroslav Mudryi National Law University, Department of Theory and Philosophy of Law, Kharkiv, Ukraine

Legal regulation and medical support of euthanasia are extremely complex and relevant topics. It is due to the fact that euthanasia is a “sensitive issue” for any society, as well as from those changes that are connected with the opportunities and challenges of the digital age.

Three aspects of the problem in the modern world are medical, legal and ethical. Medical aspects focus on new opportunities to support human life and preserve the quality of life, an alternative to getting rid of suffering as part of the development of palliative care, discussions around the time of death and equating biological death with brain death. Legal aspects include determining the permissibility of various types of euthanasia, legal definitions of the threshold of suffering and informed consent, balancing fundamental and new human rights, preventing and reducing abuse in the light of technological development. In various jurisdictions, euthanasia is seen as ordinary homicide, as a homicide committed under extenuating circumstances, or as a legal medical procedure available to all or to some individuals. At the same time, the criteria for the admissibility of euthanasia, legislative support and judicial control differ significantly even in those countries that have legalized it as a medical procedure. Ethical aspects include moral arguments about the value of human life, the relationship of autonomy, dignity, and care. In the information era, they arise, first of all, at the intersection of bioethics and digital technologies and cover issues such as the upgrade of a human body with implants, the limits of interference with the physical body, the predicted digital continuation of the personality, copying of consciousness to digital form, copying of intelligence and personality traits, symbiosis with artificial intelligence, tracking physical and mental state using special applications. The aforementioned aspects also intersect in a broader philosophical discussion about the right to life and the right to death, about what is considered a personhood and consciousness.

At the same time, questions remain about the differences in the understanding of “euthanasia”, the relationship with other terms, such as “assisted suicide”, “assisted dying” and even “non resuscitation on request”. As a distinct legal and ethical entity, closer to euthanasia than palliative care, it is also proposed to consider an “early terminal sedation” [7]. The closest of these terms are considered the terms euthanasia and physician-assisted suicide, which are different but both attempts to give individuals “the freedom to determine when they will end their life to avoid prolonged and unnecessary suffering” [28]. In some approaches, physician-assisted suicide is seen as similar to active euthanasia in that it involves a direct act intended to cause a patient’s death. In active euthanasia, a doctor performs the act intended to cause death, while in physician-assisted suicide, the patient performs the final act [29]. Other opinions include the definition of euthanasia as an act performed only by a doctor, and physician-assisted suicide as an independent use by a patient of a substance prescribed by a doctor [20].

Regardless of the correlation of terms, they all raise a number of painful moral questions and contain many legal difficulties. This article is devoted to some of these problems and how they are exacerbated today.

Material and methods. The methods that were used in this study are as follows: historical to study the historical develop-

ment of the problems of euthanasia, changes in attitude towards it and legal regulation; logical, first of all, analysis and synthesis, to deep immersion in various aspects of the problem; empirical, before total, observation and oral interviews of lawyers and doctors, both practitioners and those in the process of obtaining education – to get an idea of the perception of the problem of euthanasia in society and the professional environment; comparative legal method for comparison of laws and practices of the EU and post-Soviet countries, including Ukraine. This choice is due to the fact that both groups of countries have common features and relations, while the features of their development affect approaches to regulating such sensitive and potentially open to abuse problems as euthanasia.

Results and their discussion. *Basic regulation.* The regulation and perception of euthanasia varies in many countries, including significant differences in approaches to active and passive, voluntary and non-voluntary euthanasia. The list of countries where euthanasia is permitted usually includes Belgium, the Netherlands, Luxembourg, Switzerland, the USA (in some states), Canada, and also, more recently, New Zealand. Limited active voluntary euthanasia may spread in Australia. Refusal to support life is possible in France, Spain and Israel. In fact, in some of these countries there is an active regulation of legal euthanasia, while in others it is decriminalized, which means that there is no serious responsibility for assistance in various types of euthanasia. At the same time, as Penney Lewis and Isra Black noted, non-adherence to the criteria for valid requests for assisted dying may be a trigger for liability or sanctions where the assistor is a medical professional [13].

In most jurisdictions, euthanasia is permitted for citizens of these countries or permanent residents who are in a hopeless state or who experience suffering of a certain strength. At the same time, there are significant differences in the regulation of who can apply for euthanasia, depending on age, diagnosis, mental state, and in what form the request must be made or permission is granted for euthanasia, what legal written and oral preliminary requests for the euthanasia procedure have in future.

European doctrine, legislation and judicial practice are quite controversial regarding euthanasia. So, in 2001, the Parliamentary Assembly of the Council of Europe (PACE) stated that the legalization of euthanasia entails a violation of Article 2 of the European Convention on Human Rights (ECHR), since the right to life is protected by law and no one should be deprived of life intentionally [18]. In 2003, PACE established that decriminalization of euthanasia could allow the practice to be controlled, removed from the gray zone of uncertainty and potential abuse by establishing stringent conditions and transparent procedures [17]. In 2012, PACE emphasized that euthanasia should be prohibited, however that there can be no intervention affecting a person without his or her consent. Therefore, the will of a capable adult patient, when clearly expressed, must prevail even if it signifies refusal of treatment [19]. From the point of view of the European Convention on Human Rights, the legalization of euthanasia refers to problems in which the ECHR member states should have a certain margin of appreciation. The higher courts of the ECHR member states balance the right to life with other human rights in different ways, including the right to privacy and the prohibition of torture. In addition, the obligation to protect

the right to life should be assessed in the light of the conditions and procedures provided for by the legislation on euthanasia, taking into account the individual's right to self-determination.

The universal regulatory framework is also heterogeneous and includes common standards of varying legal force. For example, legal standards such as the Universal Declaration of Human Rights, which contains a fundamental catalog of human rights and anthropological presumptions about reason and dignity [34], as well as medical standards, primarily the World Medical Association (WMA) Declaration of Venice on Terminal Illness, which condemns as unethical both euthanasia and physician-assisted suicide, but, in fact, acts only against active euthanasia, to some extent supporting passive [33] and WMA Declaration on Euthanasia and Physician-Assisted Suicide, where the WMA is firmly opposed to euthanasia and physician-assisted suicide and confirms that no physician should be forced to participate in it [32].

Moral dilemmas and arguments of the parties. Euthanasia raises a number of dilemmas, including the following: Could euthanasia be justified, and if so, under what conditions? Is it right to end the life of a terminally ill patient who is experiencing severe pain and suffering? Is it possible to objectively measure the degree of suffering? What is the relationship between the ethics of caring and the ethics of autonomy? What could be the role of others – the doctor, legal representatives or guardians, relatives of the patient – in all this? Is it possible to be sure that the decision on euthanasia is made on the basis of conscious voluntary choice?

These arguments are based on different ideas of the value of human life, about who and how can influence important decisions, about what suffering and hopelessness are. Some arguments focus on moral and religious objections, others on the practical side of the issue, for example, that euthanasia can be associated with serious abuse and can be used as a cover for murder. Another important argument is that, according to Hugh V. McLachlan, “euthanasia to be contrary to the professional role of the doctor, even if there are no ethical objections to the practice in general” [15]. Another dilemma is that in the case of euthanasia, future doctors begin to learn how and when it is appropriate to take a human life. Not all doctors adhere to the same beliefs on this issue, therefore, as rightly noted, “we would need to require physicians to be trained in moral reasoning and working with clinical ethicists who could assist with the reasoning through philosophical positions” [14]. As Kevin Fitzpatrick wrote, “doctors are not special moral agents” [11], making moral dilemmas even more difficult.

In the digital age, they are also joined by the dilemma of progress. Given the increasingly rapid advances in the treatment of many diseases, including those that are now considered incurable, how should a doctor decide what are the prospects for patient survival? Given the development of medical care and new developments in pain relief, should we work out some timelines for a decision? What timelines will be considered reasonable? How will the increasing quality of palliative care affect disputes about euthanasia? We will have to answer all these questions in the very near future, since scientific and technological progress today is rapid and unpredictable.

The right to life and the right to die. While the right to life is one of the universally recognized fundamental human rights, the so-called right to die is neither fundamental nor recognized. Article 2 of the ECHR provides that everyone's right to life shall be protected by law and no one shall be deprived of his life intentionally save in the execution of a sentence of a court follow-

ing his conviction of a crime for which this penalty is provided by law [8]. As many decisions of the European Court of Human Rights (ECtHR) have confirmed, this article contains not only negative obligations, but also positive obligations of the state regarding the right to life. In particular, in the case of “Arskaya v. Ukraine” ECtHR acknowledged that there has been a violation of Article 2 of the ECHR regarding the positive obligation of the state to ensure appropriate legislation on health protection, since the applicant's son was not provided with specialized resuscitation assistance [4]. Firstly, there was a mismatch of regulations governing cooperation between city hospitals in cases where intensive medical care is available only in one city hospital. Secondly, the national legislation of Ukraine did not effectively determine the conditions under which a patient's refusal of treatment was legal and compulsory for medical personnel.

The Constitution of Ukraine also ensures not only non-interference, but also protection for the right to life. In particular, the Constitution of Ukraine proclaims in Articles 21, 22 and 27 that human rights are guaranteed and cannot be abolished, the content and scope of rights, including the inalienable and indestructible human right to life, are not allowed to be narrowed by new laws or amending of existing ones [1]. It also implies an obligation to refrain from such legislative regulation and judicial decisions that lead to the abolition or limitation of human rights. In addition, Article 52 of the Law of Ukraine “Fundamentals of Ukrainian legislation on health care” explicitly prohibits medical workers from conducting euthanasia, which is defined as “deliberate acceleration of death or killing of a terminally ill patient with the aim of ending his suffering” [2].

Božidar Banovic and Veljko Turanjanin emphasize that the question of whether, in addition to the right to life, as a fundamental and guaranteed human right, the right to die based on the right to self-determination lies at the heart of the problem of euthanasia [5]. A separate dispute exists around the moments of the beginning of life and the onset of death, the determination of which is extremely important for the realization and protection of any human rights. The discussion about these points is becoming more complicated in the modern world, given the accelerating development of science and medical advances. In particular, legitimate doubts are expressed that brain death should be equated with biological death, especially since tests recommended in the practice guidelines for brain death determination don't meet the criteria of irreversible cessation of all functions of the entire brain including the brainstem [30]. Therefore, there are concerns about the validity of clinical brain death determination. Recent experiments have shown that a residual of the intrinsic signatures that reflected the complex biochemical reactions within brain tissue may still be present in fixed post-mortem tissue and might be “reactivated” and the brain could express some capacity for cognitive activation [24]. This, firstly, raises the question of consciousness, or rather, more rigorous evidence of its absence. Secondly, a decrease in scientific certainty in determining death implies a decrease in moral certainty.

In addition, it is noted the fact that the brain life criterion is the central condition of personhood and brain life would be sufficient for personhood even if the brain was entirely artificial [27]. In the digital age, the scenarios of digitalizing a person or a hybrid with artificial intelligence no longer look fantastic. And this blurs the boundaries of the rights to life and die, and also further complicates the problem of euthanasia.

Autonomy, dignity and care. Many arguments are based on the assumption that unbearable pain is the main reason people request euthanasia. For example, voluntary active euthanasia is

called ethically justified because, as Bernadette Spina writes: “If a patient is competent, autonomy dictates that he should have the right to choose when and how he will die. In addition, the principle of justice asserts that it is unjust to deny such patients the opportunity to end their pain” [29]. At the same time, not all requests for euthanasia are motivated by severe pain or serious violations of the physical quality of life. A significant part of requests is related to fear of loss of autonomy and dignity, fear of losing control or no longer feeling like oneself, unwillingness to be a burden for loved ones, and moral suffering. Researches show that euthanasia is often used as an answer specifically to “serious loss of dignity”, as well as in the case of “alleged loss of dignity” [23]. However, even in the case of the belief in personal autonomy and the person’s right to choose a “good death”, the extent to which this might found an argument that the state is required to decriminalise voluntary euthanasia is still controversial [10]. For example, in the case of “Pretty v. United Kingdom” ECtHR ruled that although autonomy is a convincing argument the fact that assisted suicide was designated as a crime in the legislation of a particular ECHR member state does not violate the applicant’s right to freedom of thought, conscience and religion [21]. As José Pereira wrote, autonomy and choice are important values in any society, but they are not without limits and democratic societies have many laws that limit them to protect the larger community [20]. And these values, in addition, must be balanced with other important values, as well as human rights.

Dorothea P. Touwen focuses on the paternalism of the professional ethics of doctors where euthanasia is legalized. She also writes that contrary to popular belief, the Dutch physician is allotted a very influential role in treatment decisions, so the question of the relationship between the professional responsibility of physicians and the right of patients to decide for themselves arises [25]. And this, in fact, is part of a broader and extremely complex issue of the relationship between the ethics of autonomy and the ethics of care. Therefore, the attitude to euthanasia in a particular society will be determined by the way the society sees the above ratio. Even if individual choice is different from prevailing morality.

Active and passive euthanasia. Despite the separation of active and passive euthanasia, questions of their admissibility and questions of their difference remain debatable, since the definitions are not accurate. Active euthanasia causes a clash of religious, moral, ethical arguments, because in this case, someone, alone or with the help of others, uses deadly substances to end his life. The understanding of passive euthanasia is more vague, because in this case we are talking about a refusal to maintain life. If a doctor prescribes increasing doses of potent painkillers, they can ultimately become fatal to the patient. Some may argue that this is passive euthanasia, others claim that it’s not. There is an opinion, that active euthanasia is based on the prohibition of killing an innocent person, passive euthanasia is of more complex and unclear nature, and problems that could be grouped under it are withholding, withdrawing and refusing medical treatment and discontinuing life support machines [3]. Passive euthanasia in fact refers to hastening the death of an individual by removing active medical support with the intent to produce death [14]. From this point of view, David Shaw does not distinguish between active and passive euthanasia, since there is no moral difference between killing and letting die, at least in the context of removal of life support and stopping a body working [27].

Voluntary and non-voluntary euthanasia. Voluntary euthanasia implies a conscious decision to die, while non-voluntary

euthanasia refers to cases where obtaining informed consent is impossible and the decision is made by others. For example, a patient in a coma previously expressed a desire to end his life in certain circumstances, so his close relatives agree to euthanasia, relying on the will of this patient and the assessment of the doctor. This division raises a number of questions, namely, questions about the form of informed consent, determination of the voluntary nature of the decision, and also under what conditions the patient or his relatives can make decisions at all.

One example of a combination of these issues is the euthanasia of psychiatric patients. In particular, since Belgium legalized euthanasia, the number of cases of euthanasia due to psychological suffering in psychiatric patients has increased significantly, as well as the number of media reports about controversial cases [31]. Euthanasia and physician-assisted suicide are also becoming more frequent in the Netherlands, which necessitates a thorough examination of psychiatrists’ experiences regarding these practices, the decision-making process, the frequency and results of requests from psychiatric patients, and the characteristics of these patients [9]. The decision-making policy regarding such euthanasia, which includes many participants, as well as the problem of subsequent care for patients whose request for euthanasia is rejected, and the uncertainty about how should physicians deal with patients’ suicide threats in case of failure are important in these cases [31]. Wherein there are doubts whether it is possible to solve the moral problem of decision-making on behalf of incapacitated patients based on predictors of preferences [26]. On the other hand, there is an opinion that if it is suggested that if a physician-assisted suicide is permissible at all, then the argument that psychiatric conditions endanger a person’s ability to make decisions, that we cannot have enough confidence that a person’s mental state is not treatable and that euthanasia in these cases poses a morally unacceptable risk is not convincing enough to demonstrate that a ban for psychiatric patients is justified [12].

It should be said that the digital age opens up new possibilities for us to influence the voluntary choice of anything. There is a danger here that the patient’s choice will not be free, even if he is sure of the opposite. For example, an advertisement that pops up in a social network feed can gradually influence preferences, including what a person will consider permissible. And if it is an advertisement of “dignified death” or seemingly neutral discussions about it, then the consequences can be extremely negative, and the causal relationship between information flows and the adoption of an important decision can be poorly tracked.

Criteria of suffering and hopelessness. Legal terms used in the regulation of euthanasia can include language such as “unbearable suffering”, “hopeless suffering”, “irresistible pain”, “incurable disease”, “hopeless state”. And this speaks not only of the difference in the interpretation of legal reasons for requesting euthanasia, but also of the broader problem – the nature of suffering and its significance in the discussion of “good death”. Is it even possible to measure suffering and legally establish a threshold of suffering sufficient for euthanasia? Where is the line between physical and existential suffering? Suffering is experienced in a unique way on an individual level, but they can also be caused or exacerbated by social factors. How is the term suffering medically and socially determined? What about the term hopelessness? And how well is it possible to determine medically that there is no hope for a cure? How to separate a sense of hopelessness from a hopelessly unfavorable prognosis for a patient?

As Piotr G. Nowak and Tomasz Żuradzki wrote, the creation

of objective standards for assessing suffering and making decisions on their basis on allowing death is an extremely difficult task due to the many types of deep uncertainty that we have to deal with [16]. In complex cases, for example, in the issue of child euthanasia, this task becomes almost impossible. If we take the discussion about expanding the circle of people who should have legal access to euthanasia in the Netherlands, many of its arguments also focus on the suffering experienced by underage patients from 1 year to 12 years of age, to whom such practice is unavailable, and their relatives [6]. For other patients experiencing unbearable suffering without the prospect of improvement, the practice of euthanasia is legal if the patients themselves, as well as doctors consider euthanasia the only way out of the situation. As an alternative to relieving suffering, patients of any age may be prescribed terminal sedation.

As the Naomi Richards shows, requiring doctors to adjudicate on a person's level of suffering and to facilitate their suicide is problematic as soon as one becomes aware that suffering is rarely solely somatic but, rather, is bound up with people's biographies, social worlds, and existential dilemmas, and none of these is static [22]. Given the multidimensionality of suffering and hopelessness, the legislator faces a serious problem if it is necessary to develop criteria by which people could claim the right to die. The burden on doctors with the authority or duty to judge which suffering can give a person the right to euthanasia creates additional problems.

In the digital age, the question of the possible measurement of suffering by technological methods is added to the above-mentioned issues. Could these be status monitoring sensors? Big data analysis? Studying a patient's social media? An application that accumulates the necessary data? This opens up great opportunities, but at the same time, a potential application for measuring suffering creates new dangers, such as interference with privacy or data theft. In any case, the potential legal criteria for suffering should take into account the patient's cognitive competence, as well as the reasonableness and persistence of the request for euthanasia. Despite all the achievements of the modern world, death is still irreversible, unlike other human states. And if you can save someone from pain and suffering in other ways, then one still has a choice: to request euthanasia or not to do this.

Conclusions. We have no final legal answer as to whether to legalize, decriminalize or prohibit euthanasia in any of its forms. There are too many conflicting arguments and painful intersections in this problem to make the answer simple and universal.

On one side of the scales there are such strong arguments as individual autonomy, the right to choose and the opportunity to get rid of suffering, as well as control over regulation, taking into account all the slippery slopes. On the other side, there is a fear that, by opening the door to limited euthanasia practices, we undermine the practice of palliative care, increase the number of non-voluntary deaths, especially in cases of vulnerable and dependent patients, also we place an exorbitant moral burden on the doctors and encroach on the trust between them and the patients. The issue of control of the practice of euthanasia is also quite complicated, given the extent to which it is possible to obtain informed consent, establish criteria for suffering, check the persistence, conviction and validity of requests for euthanasia, especially in the digital era.

In any case, legislation should provide for strict and effective guarantees against abuse, supported by appropriate judicial practice. It should also take into account the need to balance

human rights and social values. Well-designed tools must be in place to ensure certainty for all participants in the process, including doctors and relatives of the patient. All possible risks of arbitrary loss of life should be minimized. Respect for the beliefs of each person and the right not to participate in any contentious practices must be guaranteed.

REFERENCES

1. Конституція України [Constitution of Ukraine]. Верховна Рада України, Конституція, Закон від 28.06.1996 № 254к/96-ВР. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>.
2. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Fundamentals of Ukrainian legislation on health care]. Верховна Рада України, Закон від 19.11.1992. № 2801-XII. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
3. Ayuba M.A. Euthanasia: A Muslim's perspective. *Scriptura*. 2016; 115(1):1–13. <http://dx.doi.org/10.7833/115-0-1175>.
4. Arskaya v. Ukraine, European Court of Human Rights, 45076/05 – Chamber Judgment, [2013] ECHR 1235.
5. Banovic B., Turanjanin V. Euthanasia: Murder or Not: A Comparative Approach. // *Iran J Public Health*. 2014; 43(10):1316–1323.
6. Brouwer M., Kaczor C., Battin M. P., et al. Should Pediatric Euthanasia be Legalized? // *Pediatrics*. 2018; 141(2)e20171343; doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1343>.
7. Cellarius V. 'Early terminal sedation' is a distinct entity. // *Bioethics*. 2011; 25(1):46–54.
8. Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms, ETS 5; 2013 UNTS 221.
9. Evenblij K., Pasman H.R.W., Pronk R. et al. Euthanasia and physician-assisted suicide in patients suffering from psychiatric disorders: a cross-sectional study exploring the experiences of Dutch psychiatrists. // *BMC Psychiatry*. 2019; 19(74). doi:10.1186/s12888-019-2053-3.
10. Euthanasia, human rights and the law. Australian Human Rights Commission. 2016. 47 p.
11. Fitzpatrick K. Qualified to speak: Rush Rhees on the (vexed) subject of euthanasia. // *Philosophy*. 2013; 88(4): 575–592.
12. Hatherley J.J. Is the exclusion of psychiatric patients from access to physician-assisted suicide discriminatory? // *Journal of Medical Ethics*. 2019; 45(12):817–820.
13. Lewis P., Black I. Adherence to the Request Criterion in Jurisdictions Where Assisted Dying is Lawful? A Review of the Criteria and Evidence in the Netherlands, Belgium, Oregon, and Switzerland. // *Journal of Law, Medicine and Ethics*. 2013; 41(4):885–898.
14. McKinnon B., Orellana-Barrios M. Ethics in physician-assisted dying and euthanasia. // *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*. 2019; 7(30):36–42.
15. McLachlan H.V. Assisted suicide and the killing of people? Maybe. Physician-assisted suicide and the killing of patients? No: the rejection of Shaw's new perspective on euthanasia. // *J Med Ethics*. 2010; 36:306–330.
16. Nowak P. G., Zuradzki T. Deep Uncertainties in the Criteria for Physician Aid-in-Dying for Psychiatric Patients. // *American Journal of Bioethics*. 2019; 19(10):54–56.
17. Parliamentary Assembly. Council of Europe. Euthanasia, Doc. 9898, 10 September 2003. <http://www.assembly.coe.int/nw/xml/XRef/X2H-Xref-ViewHTML.asp?FileID=10255&lang=en>.
18. Parliamentary Assembly. Council of Europe. Legalisation of euthanasia in the Netherlands is a violation of human rights,

- Doc. 9098, 14 May 2001. <http://www.assembly.coe.int/nw/xml/XRef/X2H-Xref-ViewHTML.asp?FileID=9321&lang=en>.
19. Parliamentary Assembly. Council of Europe. Protecting human rights and dignity by taking into account previously expressed wishes of patients, Res. 1859, 25 January 2012 <http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-EN.asp?fileid=18064&lang=en>.
20. Pereira J. Legalizing euthanasia or assisted suicide: the illusion of safeguards and controls. // *Current Oncology*. 2011; 18(2). <https://current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/883/645>.
21. *Pretty v. United Kingdom*. European Court of Human Rights, 2346/02, (2002) 35 EHRR 1.
22. Richards N. Assisted Suicide as a Remedy for Suffering? The End-of-Life Preferences of British "Suicide Tourists", // *Medical Anthropology*. 2017; 36(4):348–362. doi:10.1080/01459740.2016.1255610.
23. Rietjens J.A.C., Van Delden J.J.M., Van der Heide A., et al. Terminal Sedation and Euthanasia: A Comparison of Clinical Practices. // *Arch Intern Med*. 2006; 166(7):749–753. doi:10.1001/archinte.166.7.749.
24. Rouleau N., Murugan N.J., Tessaro L.W.E., Costa J.N., Persinger M.A. When Is the Brain Dead? Living-Like Electrophysiological Responses and Photon Emissions from Applications of Neurotransmitters in Fixed Post-Mortem Human Brains. // *PLoS ONE*. 2016; 11(12):e0167231. doi:10.1371/journal.pone.0167231.
25. Touwen D.P. Egg Cell Preservation and the Right to Die in The Netherlands: Citizens' Choices and the Limits of Medicine. // *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2011; 20(3):449–457.
26. Sharadin N. Should Aggregate Patient Preference Data Be Used to Make Decisions on Behalf of Unrepresented Patients? // *AMA Journal of Ethics*. 2019; 21(7):566–574.
27. Shaw D. A defence of a new perspective on euthanasia. // *Journal of Medical Ethics*. 2011; 37(2):123–125.
28. Shibata B. An Ethical Analysis of Euthanasia and Physician-Assisted Suicide: Rejecting Euthanasia and Accepting Physician Assisted Suicide with Palliative Care. // *Journal of Legal Medicine*. 2017; 37(1-2): 155–166.
29. Spina B. Ethical Justifications for Voluntary Active Euthanasia. 3 *Rich. J.L. & Pub. Int.* 1998; 71–80.
30. Verheijde J.L., Rady M.Y., Potts M. Neuroscience and Brain Death Controversies: The Elephant in the Room. // *Journal of Religion and Health*. 2018; 57:1745–1763. <https://doi.org/10.1007/s10943-018-0654-7>.
31. Verhofstadt M., Van Assche K., Sterckx S., et al. Psychiatric patients requesting euthanasia: Guidelines for sound clinical and ethical decision making. // *International Journal of Law and Psychiatry*. 2019; 64: 150–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2019.04.004>.
32. WMA Declaration on Euthanasia and Physician-Assisted Suicide, Adopted by the 70th WMA General Assembly, Tbilisi, Georgia, October 2019. <https://www.wma.net/policies-post/declaration-on-euthanasia-and-physician-assisted-suicide/>
33. WMA Declaration of Venice on Terminal Illness, Adopted by the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983 and revised by the 57th WMA General Assembly, Pilanesberg, South Africa, October 2006. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-venice-on-terminal-illness/>
34. Universal Declaration of Human Rights, G.A. res. 217A (III), U.N. Doc A/810 at 71 (1948).

SUMMARY

EUTHANASIA IN THE DIGITAL AGE: MEDICAL AND LEGAL ISSUES AND CHALLENGES

Razmetaeva Y., Sydorenko O.

Yaroslav Mudryi National Law University, Department of Theory and Philosophy of Law, Kharkiv, Ukraine

The purpose of this article is to analyze the main medical, legal, and ethical issues and challenges of euthanasia in the digital age.

The methods that were used in this study are historical, logical, empirical, as well as comparative legal method for comparison of laws and practices of the EU and post-Soviet countries, including Ukraine. This choice determined by the fact that both groups of countries have common features and relations, while the features of their development affect approaches to regulating such sensitive and potentially open to abuse problems as euthanasia.

There is no final legal answer as to whether to legalize, decriminalize or prohibit euthanasia in any of its forms. The features and legal terms of active and passive, voluntary and non-voluntary euthanasia and assisted suicide, especially for psychiatric and minor patients were researched, as well as conflicting arguments, which include individual autonomy, right to choose, the opportunity to get rid of suffering, as well as undermining the practice of palliative care, abuse in cases of vulnerable and dependent patients, moral burden on the doctors. The issue of control of the practice of euthanasia is complicated, given the extent to which it is possible to obtain informed consent, establish criteria for suffering and hopelessness, check the persistence, conviction and validity of requests for euthanasia, especially in the digital era. The potential legislation and judicial practice should provide for strict and effective guarantees, respect for the beliefs of each person and the right not to participate in any contentious practices, the balance of human rights and social values.

Keywords: euthanasia, assisted suicide, medical ethics, legal regulation of euthanasia, ethics in digital age.

РЕЗЮМЕ

ЭВТАНАЗИЯ В ЦИФРОВУЮ ЭПОХУ: МЕДИЦИНСКИЕ И ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ВЫЗОВЫ

Разметаева Ю.С., Сидоренко О.А.

Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, кафедра теории и философии права, Харьков, Украина

Цель исследования – проанализировать основные медицинские, правовые и этические проблемы и вызовы эвтаназии в цифровую эпоху.

Методами, которые использовались в этом исследовании, являются исторический, логический, эмпирический и сравнительно-правовой для сравнения законов и практики стран ЕС и постсоветского пространства, включая Украину. Выбор обусловлен тем, что обе группы стран имеют общие черты и отношения, в то время как особенности их развития влияют на подходы к регулированию таких чувствительных и потенциально открытых для злоупотребления проблем, как эвтаназия.

Выбор обусловлен тем, что по сей день не существует окончательного юридического ответа относительно того, следует ли легализовать, декриминализировать или запретить эвтаназию в любой из ее форм. Исследованы особенности и юридические определения активной и пассивной, добровольной и недобровольной эвтаназии и ассистированного самоубийства, особенно в случае психиатрических и несовершеннолетних пациентов, а также противоречивые аргументы, которые включают индивидуальную автономию, право на выбор, возможность избавиться от страданий, как и угрозу для практики паллиативной помощи, жестокого обращения с уязвимыми и зависимыми пациентами, непосильной моральной нагрузки на врачей. Вопрос контроля над практикой эвтаназии является сложным, учитывая степень, в которой можно получить информированное согласие, установить критерии для страданий и безнадежности, проверить постоянство, убежденность и обоснованность запросов на эвтаназию, особенно в цифровую эру. Потенциальное законодательство и судебная практика должны обеспечить строгие и эффективные гарантии уважения убеждений каждого человека и баланс его прав и социальные ценности.

რეზიუმე

ევთანაზია ციფრულ ეპოქაში: სამედიცინო და იურიდიული პრობლემები და გამოწვევები

იუ.რაზმეტავეა, ო.სიდორენკო

იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, სამართლის თეორიისა და ფილოსოფიის დეპარტამენტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ციფრული ხანაში ევთანაზიის ძირითადი სამედიცინო, იურიდიული და ეთიკური საკითხების და გამოწვევების ანალიზი.

კვლევაში გამოყენებულია ისტორიული, ლოგიკური, ემპირიული მეთოდები, ასევე შედარებით-სამართლებრივი მეთოდი ევროკავშირის ქვეყნებისა და პოსტ-საბჭოთა სივრცის, მათ შორის უკრაინის ჩათვლით, კანონებისა და პრაქტიკის შესადარებლად. ეს არჩევანი განპირობებულია იმ მოტივით, რომ ქვეყნების ორივე ჯგუფს აქვს საერთო თვისებები და ურთიერთობები, ხოლო მათი განვითარების თვისებები გავლენას ახდენს ისეთი მგრძობიარე და პოტენციურად ღია ბოროტად გამოყენების პრობლემების რეგულირების მიდგომებზე, როგორცაა ევთანაზია.

არ არსებობს საბოლოო იურიდიული პასუხი კითხვაზე, უნდა მოხდეს თუ არა ევთანაზია, მისი რომელიმე ფორმით დაკანონება, აკრძალვა ან არაკრძალვა. გამოკვლეულია აქტიური და პასიური, ნებაყოფლობითი და უნებლიე ევთანაზიის თვისებები და სამართლებრივი განმარტებები, განსაკუთრებით ფსიქიატრიული და მცირეწლოვანი პაციენტების შემთხვევაში. გამოვლინდა ურთიერთსაწინააღმდეგო არგუმენტები, რომლებიც მოიცავს პიროვნების ავტონომიას, არჩევანის უფლებას, ტანჯვისგან თავის დაღწევის შესაძლებლობას, აგრეთვე პალიატიური მოვლის პრაქტიკის საფრთხეს, დაუცველი და დამოკიდებული პაციენტების არასათანადო მოპყრობას და ექიმების მხრიდან მორალურ უზომო ტვირთს. ევთანაზიის პრაქტიკაზე კონტროლის საკითხი კომპლექსურია, იმის გათვალისწინებით, თუ რამდენადაა შესაძლებელი ინფორმირებული თანხმობის მიღება, დადგენილია ტანჯვისა და უიმედობის კრიტერიუმები და გადამოწმდება ევთანაზიის მოთხოვნაზე თანმიმდევრულობა, დამაჯერებლობა და სისრულე, განსაკუთრებით ციფრული ხანაში. პოტენციურმა კანონმდებლობამ და იურისპრუდენციამ აუცილებელია უზრუნველყოს თითოეული ადამიანის რწმენის პატივისცემის და უფლების მკაცრი და ეფექტური გარანტიები, და ადამიანის უფლებებისა და სოციალური ფასეულობების ბალანსი.

* * *