

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (314) Май 2021

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (314) 2021

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),
Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),
Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Goldman A., Wollina U., Machado D., Marinowic D. LONG-PULSED ND:YAG LASER TO TREAT TELANGIECTASIA OF THE NOSE: A COMPREHENSIVE 5-YEAR SINGLE CENTER STUDY	7
Бойко С.Ш.С., Русин В.И., Бойко С.А., Русин В.В., Попович Я.М. АНАТОМО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА В УСЛОВИЯХ ОПУХОЛЕВОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА	13
Venher I., Kostiv S., Kolotylo O., Herasymiuk N., Nechytailo O. NONSPECIFIC DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE – A FACTOR IN VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF HIP JOINTS' ENDOPROSTHETICS.....	21
Parfentiev R., Grubnik V., Grubnik V., Bugridze Z., Giuashvili S., Beselia L. STUDY OF INTRAOPERATIVE INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY EFFECTIVENESS FOR IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS DURING TOTAL THYROIDECTOMY	26
Kasrashvili H., Ksonz I., Hiulmamedov P., Sliusarev O., Raksha-Sliusareva O. SEARCH FOR NEW CRITERIA AMONG THE BLOOD HEMOGRAM INDICES TO ASSESS THE CONDITION OF PATIENTS WITH CHRONIC WOUNDS AND EFFICACY OF THEIR TREATMENT	30
Квасницкий Н.В. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ, ВЫЗВАННЫХ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР)	34
Tarasenko M., Dieieva Yu., Naumenko A. OTOACOUSTIC EMISSION AND AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS	42
Ремизова Е.А., Амхадова М.А., Русанова Е.В., Картон Е.А., Зарецкая Э.Г., Михайлов А.В. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВИДОВОГО СОСТАВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОФЛОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ	48
Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Азнаурян А.В., Поркшеян К.А. СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	56
Бамбуляк А.В., Кузнецов Н.Б., Гончаренко В.А., Остафийчук М.А., Паламар А.О. БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ	64
Дмитренко И.А., Круть А.Г., Толстанов К.О., Горачук В.В. КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: МИРОВОЙ ОПЫТ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГРЕССА ДЛЯ УКРАИНЫ (ОБЗОР)	70
Prots H., Rozhko M., Pjiryk V., Nychporchuk H., Pavelko N. EFFICIENCY OF DENTAL IMPLANTATION IN PROSTHETIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS	77
Beridze M., Shishniashvili T., Futuridze S., Kalandadze M., Margvelashvili V. ELEMENTAL CONTENT – GENERAL AND ORAL HEALTH OF CHILDREN.....	82
Matsyura O., Besh L., Borysiuk O., Lukyanenko N., Malska A. PECULIARITIES OF DIAGNOSING ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN IN CHILDREN UNDER ONE YEAR OF AGE	87
Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ.....	91
Jachvadze M., Shanidze L., Gubelidze N., Gogberashvili K. VITAMIN D STATUS AMONG GEORGIAN CHILDREN WITH HIGH ACUTE RESPIRATORY MORBIDITY.....	95

Kuridze N., Rukhadze B., Bakashvili N., Verulava T., Aladashvili A. CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICE INFECTIONS - PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE.....	99
Iosebashvili D., Petriashvili Sh., Lolashvil N., Petriashvili A., Mamatsashvili I. PREVALENCE OF IRON DEFICIENCY AND ANEMIA IN PATIENTS ADMITTED TO HOSPITAL WITH CHRONIC HEART FAILURE	107
Goncharuk O., Matyukha L. CORRELATION BETWEEN THE LEVELS OF ADIPOSE-DERIVED HORMONE AND CARDIOMETABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBESITY	111
Naumova L., Milevska-Vovchuk L., Burak A., Krytsky T., Pankiv I. NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF PROLACTINOMA (CASE REPORT).....	116
Gabritchidze S., Karanadze N., Charkviani N., Chokhonelidze A. MINERAL WATER „DZUGURI” AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: SCREENING RESULTS.....	121
Slyka N., Rusnak I., Zub L., Kulachek Y., Kulachek V., Al Salama M., Rovinskyi O. MODIFIED TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME TYPE I DEPENDING ON THE STAGE OF ACUTE KIDNEY INJURY	125
Гнатишин Н.С., Буздыган Е.Н., Черначук С.В., Кульчицкая Е.Н. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ	129
Bondarenko I., Privalova E. THE ROLE OF HIGH-RESOLUTION ULTRASOUND IN THE DIAGNOSTICS OF FACIAL AND NECK SKIN AFTER LASER RESURFACING	134
Vasetska O., Zubko O., Prodanchuk M., Kravchuk O., Zhminko P. EFFECT OF 2,6-DIMETHYLPYRIDINE-N-OXIDE ON THE SEVERITY OF CYTOGENETIC EFFECTS INDUCED BY DIOXIDINE IN BONE MARROW CELLS OF MICE.....	139
Grigorenko A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Lisachenko O., Perederii N. REMODELING OF THE RAT DUODENAL WALL UNDER THE EFFECT OF COMPLEX FOOD ADDITIVES OF MONOSODIUM GLUTAMATE, SODIUM NITRITE AND PONCEAU 4R.....	145
Tatarina O., Chulak O., Chulak Yu., Nasibullin B. CHANGES IN THE KIDNEY AND LIVER STRUCTURE AND FUNCTIONS DURING THE EXPERIMENTAL, NON-LETHAL LOAD OF CARBON TETRACHLORIDE (CCl ₄)	150
Гуцуляк А.И., Булик И.И., Пасько А.Я., Иванина В.В., Мишук В.В., Гуцуляк В.И. НАЛОЖЕНИЕ БИЛИОДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ МЕТОДОМ ВЧ-ЭЛЕКТРОСВАРИВАНИЯ	155
Кицюк Н.И., Звягинцева Т.В., Миронченко С.И. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛОКАЛЬНОГО УФ А ОБЛУЧЕНИЯ.....	162
Чурадзе Л.И., Чагелишвили В.А., Кахетелидзе М.Б., Явич П.А., Мсхиладзе Л.В. ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА МЕТАЛЛИЧЕСКОГО МАРГАНЦА, В ПРОИЗВОДСТВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ КРЕМОВ И МАЗЕЙ.....	166
Салахетдинов Д.Х., Сысуев Б.Б. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЦИТИКОЛИНА И МЕМАНТИНА.....	172
Brkich G., Pyatigorskaya N. ANALYSIS OF THE PROPERTIES OF NEW PAM AMPA RECEPTORS BASED ON 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE FRAME	179
Крупнова Л.В., Антонова Е.Р., Кохан В.П., Спивак И.В., Крикун В.Б. ОБЩЕСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КАК СРЕДСТВО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ.....	184

HAYKA

LONG-PULSED ND:YAG LASER TO TREAT TELANGIECTASIA OF THE NOSE: A COMPREHENSIVE 5-YEAR SINGLE CENTER STUDY

¹Goldman A., ²Wollina U., ³Machado D., ³Marinowic D.

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

³Brain Institute of Rio Grande do Sul (BraIns), Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Telangiectases are superficial visible dilated cutaneous vessels, usually measuring 0.1 to 1.0 mm in diameter. Anatomically, they represent dilated capillary, small venule or arteriole. Usually arteriolar telangiectases are red, small in diameter and not elevated above the skin surface. Venule telangiectases are larger, blue and often protruding above the skin. Telangiectases of capillary origin are initially red, increasing in size and turning blue or purple due to venous reflux and increase of hydrostatic pressure (Table 1) [1-4].

Based on the clinical aspect, telangiectasia can be classified into linear (or simple), arborizing, spider, and papular. Linear and arborizing telangiectases are frequent on the face, especially in the area of nose, chin and malar region. Spider telangiectases are acquired vascular lesions. They have a small central feeding arteriole that radiate several small superficial vessels. Its central portion pales with digital pressure. Spider telangiectases occur mainly in the area of nose and malar region. This type of vascular manifestation usually appears in preschool and school age children. Most of these lesions regress after childhood. Papular telangiectasias may be related to some syndromes and collagen vascular diseases [5-7]. It is believed that telangiectasia may be related to the release of vasoactive substances.

Some factors that may be involved in this phenomenon include hormones, tissue anoxia, infections and exposure to chemicals. Facial telangiectases are most often seen in patients with Fitzpatrick skin phototype I and II. The most commonly affected areas are the alar, dorsum and tip of the nose, as well as the malar region. Among the causes related to telangiectases may be the use of medications such as steroids leading to vascular wall fragility. This fragility may predispose to persistent vasodilation aggravated by connective tissue changes. In addition, chronic skin exposure to the elements would also be a predisposing factor for these vascular changes.

The persistence of telangiectases is an aesthetic drawback and a frequent cause of seeking treatment. Minor trauma can lead to

bleeding of these small vascular lesions. The treatment of facial telangiectases should be minimally invasive, present few risks or complications, be safe, effective and must ensure a fast recovery.

We report on the use of long-pulsed 1,064 nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) laser to treat nasal telangiectases.

Material and methods. The objective of this retrospective study is to determine the safety and efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of telangiectases of the nose. Informed consent was obtained from the participating patients prior to the start of treatment. Ethical committee approval was not required by the Brazilian jurisdiction. The study was performed according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2018).

Treatments were conducted at Clinica Goldman, Porto Alegre, Brazil. Laser treatment parameters were up to 135 ms pulse duration, 2-4 Hz repetition rate, fluence of 100-175 J/cm² and 2.5-4.0 mm spot size. The procedure was usually well-tolerated rendering anesthesia unnecessary in most cases. Pretreatment cooling was achieved by ice packs. A spray cooling system or topical anesthesia with eutectic lidocaine/prilocaine cream (EMLA cream) was used in selected cases only. On average, each patient received three treatments (minimum 1, maximum 5). The interval between each laser treatment was 3 to 4 weeks. Photographs were taken before the initial treatment. Follow-up photographs were taken at least 2 months to 5 years after the final treatment session. In order to optimize laser application result, excessive cooling of the skin was avoided due to vasoconstriction effect and a consequent fading and decrease of the chromophore (oxyhemoglobin). Mechanical vasoconstriction was prevented avoiding excessive pressure of laser handpiece against the skin. Overlapping shots were applied in some more resistant cases.

Table 1. Differential diagnosis of facial telangiectasia

Diagnosis	Remarks
Rosacea	Centrifacial chronic inflammatory dermatosis with secondary facial telangiectases
Spider nevus	Characteristic pattern with a central feedervessel. Single lesions after trauma, multiple lesions in hepatic disease, systemic sclerosis
Essential facial telangiectasia	Symmetrical distribution, more common in Fitzpatrick type I. Asymptomatic.
Hereditary hemorrhagic telangiectasia	Multiple cutaneous and mucocutaneous papular lesions, tendency of hemorrhages. Not limited to the face region
Telangiectasia macularis eruptive perstans	Multiple disseminated brown-reddish macules, not limited to the face region. A variant of cutaneous mastocytosis
Cutaneous collagenous vasculopathy	A rare disseminated telangiectasia. Diagnosis needs histopathologic confirmation
Ataxia-telangiectasia	Rare progressive neuro-degenerative disorder with oculocutaneous telangiectases

Two independent specialists (a plastic surgeon and a dermatologist) were requested to evaluate the results based on the before and after treatment photos. The photo images were presented to the reviewers in random order for evaluation and ranking of the degree of improvement of telangiectases in 3 categories: poor (poor improvement), good (moderate improvement of at least 50% clearance), and excellent (complete clearing, no visible tel-

angiectasia). Patients were asked to report subjective improvement on the scale of poor, moderate and excellent outcome.

Results and discussion. Included were 52 patients with Fitzpatrick skin type II-V who had cutaneous telangiectasia of the nose. Patients' age ranged from 7 to 85 years with a mean of 52.82 years old (Table 2).

Clinical results are presented by images in Figures 1-5

Table 2. Characteristics of patients with telangiectasia of the nose treated with Nd:YAG laser

No. of subjects	52
Age range	7-85 years
Mean age	52.82 years
Males	31 (59.61%)
Females	21 (40.39%)
Fitzpatrick skin photo type	II (20), III (23), IV (6), V (3)
Follow-up	2 months – 5 years
Number of treatments	sessions 1 – 5 (interval 2.81 weeks)

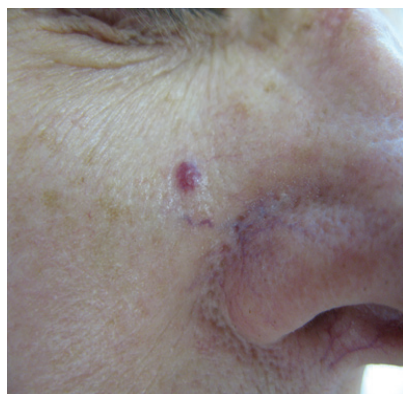


A

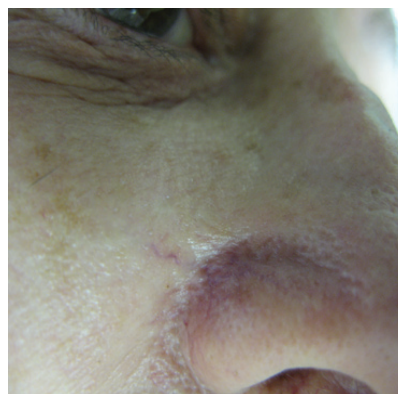


B

Fig. 1. A: 64-year-old man with a couperose. B: Result after one Nd:YAG laser session



A



B

Fig. 2. A: 74-year-old female with papular telangiectasia. B: After one Nd:YAG laser session



A



B

Fig. 3 A: 42-year-old female patient with telangiectasia of the nose. B: After two Nd:YAG laser sessions

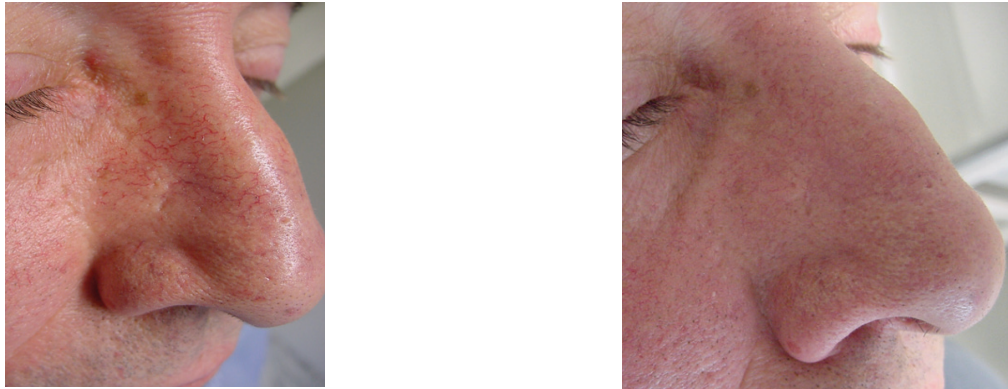


Fig. 4: A: 60-year-old man with telangiectasias. B Result after 3 Nd:YAG laser sessions

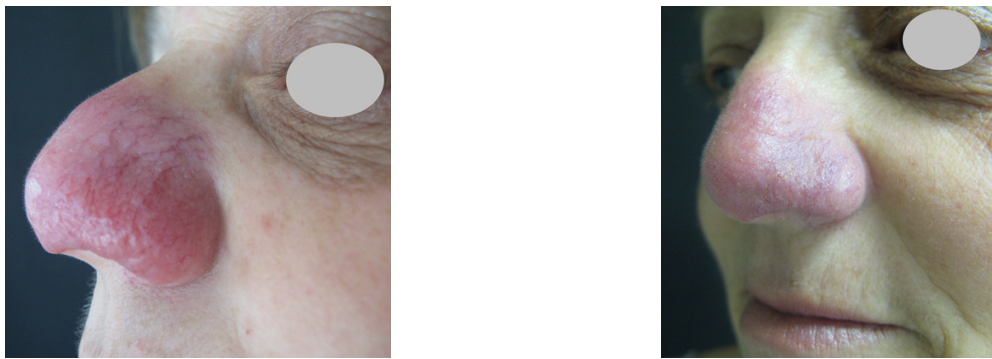


Fig. 5: A: Telangiectasia of the nose in a 57-year-old woman with rosacea. (b) Result after five Nd:YAG laser sessions

The leading underlying dermatologic diagnoses were spider nevi, essential facial telangiectasia, and rosacea. Independent specialists' evaluation indicated an important improvement of the telangiectasia treatment.

Assessment was rated as excellent in 39 patients (75%), good in 10 patients (19.2%) and poor in 3 patients (5.8%); this resulted in 94.2% of good or excellent outcome (Table 3).

Table 3. Improvement of telangiectasia according to the specialists' assessment

Improvement	n (%)
Poor (poor improvement)	3 (5.76%)
Good (limited improvement)	10 (19.23%)
Excellent (no visible telangiectasia)	39 (75%)

Table 4. Patient's assessment

Outcome	Number (Percent)
Poor	4 (7.7%)
Moderate	12 (23.1%)
Excellent	36 (69.2%)

Table 5. Adverse effects

Adverse event	n
Edema	39
Persistent erythema	0
Purpura	0
Blistering	3
Pigmentary changes (hypo- or hyperpigmentation)	0
Burn	0
Scarring	0
Herpes simplex	1

Table 6. Published trials on facial & nasal telangiectasia treated by Nd:YAG laser; Nd:YAG laser was long-pulsed unless otherwise specified

Author(s)	Number of pts treated	Outcome
Kwon et al. 2018	12 Koreans with telangiectatic rosacea split-skin Tx Nd:YAG vs. IPL, 3x, 4weeks apart	Comparable results 12x good to excellent outcome with Nd:YAG
Salem et al. 2013	15 Egyptians with erythematotelangiectatic rosacea, split-face Tx with Nd:YAG vs. PDL, 3 x, 4 weeks apart	Excellent response in 73.3% (Nd:YAG) vs. 53.3% (PDL)
Rose & Goldberg 2013	20 Caucasians skin type II-III, micro-pulses 0.65 ms, 2 x, 4 weeks apart	85% >75% clearing
Ozyurt et al. 2012	156 Turkish, skin type II-IV, up to 5 sessions 4 weeks apart	97% facial lesions good or better, 100% spider nevi good or better
Lee et al. 2012	12 Koreans who did not respond to IPL or PDL with nasal telangiectasia, single Tx	Total clearance of 78.3% of vessels with ND:YAG, 53.3% with IPL
Lai & Goldman 2007	20 Caucasians, facial reticular veins variable spot size, most had 1 Tx	Nearly 100%response
Bevin et al. 2006	8 Caucasian males, facial telangiectasia, 20 ms and 60 ms pulses	50% achieved 51-75% clearance
Goldman et al. (current study)	52 Brazilians, skin type II-V, on average 3 sessions, 3-4 weeks apart	94.2% good or better

Abbreviations: IPL – intense pulsed light; Tx – treatment(s); PDL – pulsed-dye laser

Patients' own responses to the assessment questionnaire rendered the following results: 4 out of 52 patients (7.7%) stated that they had poor improvement of their telangiectasia, 12 of 52 (23.1%) – moderate, and 36 of 52 patients (69.2%) evaluated the treatment outcome as excellent (Table 4).

Erythema and mild and transient edema were observed in 39 patients. Three patients had small blisters that disappeared without sequelae after topical treatment with clobetasol propionate and local care. No complications such as transient or permanent crusts, hyper- or hypopigmentation were observed. One patient presented herpes simplex after treatment. He was medicated with acyclovir cream and recovered without sequelae (Table 5).

Current methods of treating vascular alterations of the nose include traditional sclerotherapy, laser therapy (CO₂ laser, diode laser, pulsed-dye laser, Nd:YAG laser, intense pulsed light) and electrosurgery [8-11]. Although pulsed-dye laser is considered the gold standard for the treatment of superficial vascular lesions including telangiectases, Nd:YAG laser has also been used successfully to treat these and other vascular alterations of the nose and face [12-14].

By the appropriate combination of energy, pulse duration and cutaneous cooling, the laser energy is absorbed by oxyhemoglobin resulting in selective photothermolysis. Other nevertheless important factors are: lesion size, skin temperature and thermal relaxation time [15,16]. Appropriate assessment of skin phototype, telangiectasia size and characteristics, history of previous treatments, purpura, use of photosensitizing drugs ensure an adequate treatment and prevention of side effects.

The present retrospective analysis of 52 cases treated over a 5-year period demonstrated that Nd:YAG laser is a safe, effective option with few side effects in the treatment of facial telangiectasia even in darker skin type. The percentage of individuals with skin types IV and V included in this study and the low incidence of complications argued for the safety of this type of laser

in dark skin. Most patients presented significant improvement or complete disappearance of vascular alterations within a few sessions. The longer wavelength allows energy penetration more deeply and an effective thermal occlusion of small and medium size vessels [17].

In a split face study on erythematous rosacea, Nd:YAG laser significantly reduced substance P in skin – a neurotransmitter involved in local facial blood flow contro [18].

Comparing our results with other published trials is summarized in Table 6.

The earlier trials with short-pulsed Nd:YAG provided a lower efficacy compared to the long-pulsed laser. The long-pulsed Nd:YAG is safe and effective in Fitzpatrick skin types I-IV. The average number of treatments needed is 3 four weeks apart. Higher fluences are necessary for smaller vessels diameters [18-22]. Our results are in the same range as those of Ozyurt et al. (2012) in Turkish patients of Fitzpatrick skin type II to IV [13].

Proper use of local parameters and care is critical for adequate energy absorption by the major hemoglobin target chromophore in the treatment of vascular conditions.

Conclusions. Different sources of laser have been proven to be safe and effective in the treatment of a variety of vascular lesions.²³ In the present study long-pulsed Nd:YAG laser (1,064 nm) demonstrated its effectiveness in various types of vascular changes. The profile of 1,064 nm wavelength is safe in the treatment of patients of darker skin types since melanin absorption is minimal. Using lasers with longer pulse durations offers greater safety even at higher fluences. The use of this type of laser allows deeper energy penetration leading to effective vascular thermolysis. It had only a few transient side effects, demonstrating its safety.

Acknowledgement This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior – Brazil (CAPES) – Finance Code 001.

REFERENCES

1. Khasnis A, Gokula RM. Spider nevus. *J Postgrad Med.* 2002; 48(4): 307-309.
2. Sartori DS, Almeida HL Jr, Dorn TV, Ruas CP. Cutaneous collagenous vasculopathy: light and transmission electron microscopy. *An Bras Dermatol.* 2019; 94(2): 211-213.
3. Urbina F. Telangiectatic mastocytosis versus telangiectasia macularis eruptiva perstans. *J Dermatol.* 2019; 46(3): e96-e97.
4. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? *Clin Dermatol.* 2019; 37(6): 629-635.
5. Vincent C, Agard C, Barbarot S, et al. Orofacial manifestations of systemic sclerosis: A study of 30 consecutive patients. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2010; 111(3): 128-134.
6. Chun HH, Gatti RA Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst).* 2004; 3(8-9): 1187-1196.
7. Álvarez-Chinchilla P, Poveda-Montoyo I, Vergara-De Caso E, Schneller-Pavelescu L, Betlloch I, Sánchez-Martínez MR. Cutaneous lesions in hereditary hemorrhagic telangiectases (Osler-Weber-Rendu disease): retrospective case series in 23 patients. *Int J Dermatol.* 2019; 58(7):e127-e128.
8. Solak B, Sevimli Dikicier B, Oztas Kara R, Erdem T. Single-center experience with potassium titanyl phosphate (KTP) laser for superficial cutaneous vascular lesions in face. *J Cosmet Laser Ther.* 2016; 18(8): 428-431.
9. Halachmi S, Israeli H, Ben-Amitai D, Lapidot M. Treatment of the skin manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulsed dye laser. *Lasers Med Sci.* 2014; 29(1): 321-324.
10. Salem SA, Abdel Fattah NS, Tantawy SM, El-Badawy NM, Abd El-Aziz YA. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythematotelangiectatic rosacea: comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. *J Cosmet Dermatol.* 2013; 12(3): 187-194.
11. Wollina U. Three hundred patients treated with ultrapulsed 980 nm diode laser for skin disorders. *Indian J Dermatol.* 2016; 61(5): 540-544.
12. Papaspyrou G, Schick B, Al Kadah B. Nd:YAG Laser treatment for extranasal telangiectasias: A retrospective analysis of 38 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2016; 78(5): 245-251.
13. Ozyurt K, Colgecen E, Baykan H, Ozturk P, Ozkose M. Treatment of superficial cutaneous vascular lesions: experience with the long-pulsed 1064 nm Nd:YAG laser. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 197139.
14. Werner A, Bäuml W, Zietz S, Kühnel T, Hohenleutner U, Landthaler M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia treated by pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) laser (1,064 nm). *Lasers Med Sci.* 2008; 23(4): 385-391.
15. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science.* 1983; 220(4596): 524-527.
16. Astafyeva LG, Gade GR, Schmidt W-D, Ledneva GP, Wollina U, Fassler D. Laser heating of biological tissue with blood vessels: Modeling and clinical trials. *Opt Spectrosc.* 2006; 100(5): 789-796.
17. Civas E, Aksoy B, Aksoy HM. Nd:YAG laser treatment for different vascular lesions. In: Volkerts BD (Ed) *Yttrium: Compounds, Production and Applications.* Hauppauge, NY: Nova Sciences Inc.; 2011: 1-52.
18. Salem SA, Abdel Fattah NS, Tantawy SM, El-Badawy NM, Abd El-Aziz YA. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythematotelangiectatic rosacea: comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. *J Cosmet Dermatol.* 2013; 12(3): 187-194.
19. Kwon WJ, Park BW, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. Comparison of efficacy between long-pulsed Nd:YAG laser and pulsed dye laser to treat rosacea-associated nasal telangiectasia. *J Cosmet Laser Ther.* 2018; 20(5): 260-264.
20. Rose AE, Goldberg DJ. Successful treatment of facial telangiectasias using a micropulse 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Dermatol Surg.* 2013; 39(7): 1062-1066.
21. Lee JH, Na SY, Choi M, Park HS, Cho S. Long-pulsed Nd:YAG laser: does it give clinical benefit on the treatment of resistant telangiectasia?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(10): 1280-1284.
22. Bevin AA, Parlette EC, Domankevitz Y, Ross EV. Variable-pulse Nd:YAG laser in the treatment of facial telangiectasias. *Dermatol Surg.* 2006; 32(1): 7-12.
23. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Fioranelli M, Rocchia MG, Gianfaldoni R, Lotti T. An overview of laser in dermatology: The past, the present and ... the future (?). *Open Access Maced J Med Sci.* 2017; 5(4): 526-530.

SUMMARY

LONG-PULSED ND:YAG LASER TO TREAT TELANGIECTASIA OF THE NOSE: A COMPREHENSIVE 5-YEAR SINGLE CENTER STUDY

¹Goldman A., ²Wollina U., ³Machado D., ³Marinowic D.

¹Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ²Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Dresden, Germany; ³Brain Institute of Rio Grande do Sul (BrainS), Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Telangiectases of the nose are of esthetic concern and treatment is warranted.

The study provides the results of 5 years of treatment of telangiectases of the nose region with the long-pulsed Nd:YAG 1,064 nm laser.

A retrospective analysis was conducted in patients of Fitzpatrick skin type II-V. Exclusion criteria were patients with a previous history of treatment of the nose region, pregnant or lactating patients or patients with unrealistic expectations regarding the treatment risks, limitations and results.

Standardized photographs were obtained before each session and at least 2 months after the last treatment session. A long-pulsed Nd:YAG 1,064 nm laser was used with a spot size of 2.5mm, fluence of 100 – 175 J/cm², pulse duration of up to 135ms and repetition rate of 2-4 Hz. The follow-up ranged from 2 months to 5 years. The number of laser sessions varied from 1 to 5 monthly. Assessment was made by comparing pre-treatment and post-treatment photographs by two independent specialists and also by the patients' own assessment.

All patients presented improvement of the vascular alterations. Evaluation of independent specialists as well as the evaluation of the patients themselves showed a high degree of satisfaction with the treatment. The treatment presented only few transitory side effects.

Treatment of telangiectasia on the nose skin with the long-pulsed Nd:YAG 1,064 nm laser demonstrated to be safe and ef-

fective even in darker pigmented skin. The major limitation of this study is its retrospective nature.

Key words: laser, Nd:YAG, telangiectasia, spider vein, vascular.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ ОБЛАСТИ НОСА ДЛИННОИМПУЛЬСНЫМ ЛАЗЕРОМ ND:YAG: АНАЛИЗ 5-ЛЕТНЕГО ОПЫТА ЛЕЧЕНИЯ

¹Голдман А., ²Воллина У., ³Мачадо Д., ³Маринович Д.

¹Папский Католический Университет Рио Гранде До Сул, Порто Алегре, Бразилия; ²Городская больница Дрездена, отделение дерматологии и аллергологии, Германия; ³Институт Головного Мозга Рио Гранде До Сул (Brains), Папский Католический Университет Рио Гранде До Сул, Порто Алегре, Бразилия

Телеангиэктазии области носа представляют проблему эстетического характера, требующую лечебного вмешательства. В исследовании представлены результаты 5-летнего опыта лечения телеангиэктазии носовой области длинноимпульсным лазером ND:YAG 1064 нм.

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с фототипами кожи II-V по Шкале Фитцпатрика. Критерии исключения: пациенты, которым ранее были проведены лечебные процедуры в области носа, беременные или кормящие матери и пациенты с нереалистичными ожиданиями относительно рисков, ограничений и результатов лечения.

Фотоснимки производились перед каждым сеансом и, как минимум, через 2 месяца после последнего сеанса лечения. Сеансы лечения проводились Длинноимпульсным Неодимовым Лазером ND:YAG с длиной волны 1064 нм с размером пятна 2,5 мм, плотностью энергии 100–175 Дж/см², длительностью импульса до 135 мс и частотой повторения 2–4 Гц. Срок наблюдения составил от 2 месяцев до 5 лет. Количество лечебных сеансов варьировало от 1 до 5 в месяц. Оценка производилась путем сравнения фотографий до и после лечения двумя независимыми специалистами, а также на основании субъективной оценки пациентами.

У всех пациентов отмечалось улучшение сосудистых изменений. Оценка независимых специалистов, а также самих пациентов показала высокую степень удовлетворенности лечением. Лечение вызвало незначительное количество преходящих побочных воздействий.

Результаты анализа выявили, что лечение телеангиэктазии кожи носа с помощью длинноимпульсного лазера ND:YAG 1064 нм является безопасным и эффективным даже при наличии более темной пигментированной кожи. Основным ограничением данного исследования является его ретроспективный характер.

რეზიუმე

ცხვირის მიდამოს ტელეანგიექტაზიის მკურნალობა ND:YAG გრძელმიმპულსური ლაზერით: 5-წლიანი მკურნალობის გამოცდილების ანალიზი

¹ა.გოლდმანი, ²უ.ვოლინა, ³დ.მანადო, ³დ.მარინოვიჩი

¹პაპის კათოლიკური უნივერსიტეტი რიო გრანდე დო სულ, პორტო ალეგრე, ბრაზილია; ²დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, გერმანია; ³რიო გრანდე დო სულ, თავის ტვინის ინსტიტუტი, რიო გრანდე დო სულ პაპის კათოლიკური უნივერსიტეტი, პორტო ალეგრე, ბრაზილია

ცხვირის მიდამოს ტელეანგიექტაზია წარმოადგენს ესთეტიკურ პრობლემას, რომელიც მოითხოვს თერაპიულ ჩარევას. სტატიაში აღწერილია ცხვირის ტელეანგიექტაზიის გრძელმიმპულსური ლაზერით: ND:YAG მკურნალობის 5-წლიანი გამოცდილების შედეგები.

ჩატარდა ფიცპატრიკის სკალის გამოყენებით დადგენილი კანის II-V ფოტოტიპებით დაავადებულ პაციენტთა მკურნალობის შედეგების რეტროსპექტიული ანალიზი. კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები: პაციენტები, რომლებსაც ადრე ჩაუტარდათ ცხვირის მკურნალობა, ორსული ან მეტეორული დედეები და პაციენტები, რომლებიც არარეალურია მოლოდინით მკურნალობის რისკებზე, შეზღუდვებსა და შედეგებზე.

ფოტოსურათები გადაღებულია ყოველი სესიის დაწყებამდე და მკურნალობის ბოლო სესიიდან მინიმუმ 2 თვის შემდეგ. მკურნალობის სესიები ჩატარდა გრძელმიმპულსური ND:YAG ნეოდიმური ლაზერით, ტალღის სიგრძით 1064 ნმ, ლაქის ზომით 2,5 მმ, ენერჯის სიმკვრივე 100–175 J/სმ², პულსის ხანგრძლივობა 135 მს-მდე და განმეორების სიჩქარე 2-4 ჰც. დაკვირვების პერიოდში იყო 2 თვიდან 5 წლამდე; მკურნალობის სესიების რაოდენობა თვეში - 1-დან 5-მდე. შეფასება ჩატარდა ორი დამოუკიდებელი სპეციალისტის მიერ მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობის შემდეგ და პაციენტების სუბიექტური შეფასების საფუძველზე.

ყველა პაციენტს აღენიშნა სისხლძარღვთა ცვლილებების გაუმჯობესება. დამოუკიდებელი ექსპერტების შეფასებამ, ისევე როგორც თავად პაციენტების შეფასებამ, დაადასტურა მკურნალობით კმაყოფილება. მკურნალობამ გამოიწვია რამდენიმე გარდამავალი გვერდითი მოვლენები.

ანალიზის შედეგებმა ცხადყო, რომ ცხვირის კანის ტელეანგიექტაზიის მკურნალობა გრძელმიმპულსური ლაზერით ND:YAG ტალღის სიგრძით 1064 ნმ ლაზერით უსაფრთხო და ეფექტურია მუქი პიგმენტური კანის არსებობის შემთხვევაშიც კი. ამ კვლევის მთავარ შეზღუდვას წარმოადგენს მისი რეტროსპექტიული ხასიათი.

АНАТОМО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА В УСЛОВИЯХ ОПУХОЛЕВОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

Бойко С.Ш.С., Русин В.И., Бойко С.А., Русин В.В., Попович Я.М.

Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина

Опухолевый тромбоз нижней полой вены (НПВ) может формироваться при различных онкологических заболеваниях, но наиболее часто возникает при раке почки. У 4-14% больных раком почки наблюдается венозное распространение опухоли по просвету почечной и нижней полой вен, и иногда достигает правого предсердия [2,3,7]. В отличие от геморрагического, опухолевый тромб имеет точку фиксации в дистальном отделе, но при этом его краниальная часть остается свободно флотирующей. В некоторых случаях венозное распространение опухолевого тромба приводит к полной обтурации почечной и нижней полой вен, может происходить в ретроградном или боковом направлениях, осложняется развитием флелотромбоза инфраренального отдела НПВ, подвздошных и бедренных вен [1]. В результате этого происходит нарушение нормального венозного оттока крови по НПВ и открываются новые пути, которые участвуют в перенаправлении венозного возврата к правым отделам сердца от области тела – начиная с нижних конечностей и заканчивая уровнем диафрагмы. Несмотря на современные достижения в онкологии, только хирургический метод может эффективно решить проблему лечения рака почки, осложненного венозным опухолевым тромбозом. Однако для успешного лечения необходимы четкие знания и представления о формировании возможных путей коллатерального венозного кровотока, что побуждает к проведению исследования в данном направлении.

Цель исследования – для улучшения результатов хирургического лечения больных раком почки, осложненным венозным опухолевым тромбозом, провести анатомо-клиническое исследование нижней полой вены и ее притоков и определить пути коллатерального венозного кровотока.

Материал и методы. В анатомическое исследование НПВ и ее притоков включены результаты аутопсии 27 трупов, выполненные на базе Закарпатской областной клинической больницы им. Андрея Новака. Время после смерти не превышало 48 часов. Среди умерших было 17 (63,0%) мужчин и 10 (37,0%) женщин. Медиана возраста 63,4 (40–76) лет. Причиной смерти были различные соматические заболевания, не связанные с опухолевым или геморрагическим венозным тромбозом. Проводили измерения длины и диаметра НПВ в каждом из 6 ее сегментов: инфраренальном, интерренальном, супраренальном, ретропеченочном, инфрадиафрагмальном, супрадиафрагмальном. Изучали аваскулярные зоны НПВ, особенности впадения печеночных, почечных, поясничных, надпочечниковых и других вен и анализировали пути коллатерального венозного кровотока.

Клиническая часть исследования основана на результатах обследования и хирургического лечения 147 больных почечно-клеточным раком, осложненным опухолевым венозным тромбозом. Больные находились на лечении в двух базовых лечебных учреждениях области: Закарпатской областной клинической больнице им. Ан-

дрея Новака и Закарпатском противоопухолевом центре в период с 2005 по 2020 гг. Возраст пациентов варьировал в пределах от 27 до 79 лет, средний возраст составил 58,2 года. Мужчин было 97 (66%), женщин – 50 (34%). Опухоль правой почки диагностирована у 96 (65,3%), левой – у 51 (34,7%) пациента. Опухолевый тромб локализовался исключительно в почечной вене (0 уровень) в 55 (37,4%), тогда как в разных сегментах НПВ (I-IV уровни) – в 92 (62,6%) случаях. При этом, I уровень отмечался в 32 (21,8%), II уровень – в 30 (20,4%), III – в 22 (15,0%) и IV уровень – в 8 (5,4%) случаях. Распространение опухолевого венозного тромба в главные печеночные вены диагностировано в 1 (0,7%), в левую гонадную вену – в 4 (7,8%), в левую надпочечниковую вену – в 2 (3,9%), в контралатеральную почечную вену – в 2 (1,4%) наблюдениях. Опухолевый тромбоз инфраренального отдела НПВ, сочетанный с геморрагическим, отмечался у 28 (19,0%) пациентов (таблица 1). Всем больным проведено обследование в объеме клинических, лабораторных, лучевых и морфологических методов, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов. Больным выполнена флебография, радиоизотопная флебосцинтиграфия. Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи методов параметрической и непараметрической статистики.

Все больные прооперированы с лапаротомного доступа в одной со следующих модификаций: расширенная срединная лапаротомия выполнена у 36 (24,5%), трансабдоминальный двусторонний подреберный доступ в модификации по типу «шеvron» – у 86 (58,5%), трансабдоминальный двусторонний подреберный доступ в модификации по типу «мерседес» – у 25 (17%) пациентов. Методы вспомогательного и искусственного кровообращения не использованы.

Результаты и их обсуждение. Медиана длины НПВ в инфраренальном сегменте составила 107,6 мм (min 90 мм – max 130 мм), в интерренальном – 23,4 мм (min 18 мм – max 31 мм), в супраренальном – 26,2 мм (min 14 мм – max 43 мм), в ретропеченочном – 59,3 мм (min 31 мм – max 77 мм), в инфрадиафрагмальном – 15,2 мм (min 13 мм – max 18 мм), в супрадиафрагмальном – 12,0 мм (min 8 мм – max 20 мм). Наибольшая разница в колебании длины НПВ наблюдалась на отрезке от главных печеночных к почечным венам и составила 75 мм. Общая средняя длина всей поддиафрагмальной части НПВ составила 197,8±31,0 мм для индивидов среднего конституционного состава.

Медиана диаметра НПВ в инфраренальном сегменте составила 22,5 мм (min 20 мм – max 27 мм), в интерренальном – 31,4 мм (min 26 мм – max 38 мм), в супраренальном – 27,8 мм (min 24 мм – max 30 мм). Наибольшая разница в колебании диаметра наблюдалась в интерренальном сегменте НПВ и составила 12 мм.

Ретропеченочный отдел НПВ был представлен различными вариантами пространственного окружения НПВ печенью. Наиболее распространенным был вариант охвата

Таблица 1. Характеристика больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом

Характеристика	n	%
Возраст, медиана (min – max), лет	(27-79) 58,2	
Пол		
мужской	97	66,0
женский	50	34,0
Сторона локализации опухоли почки		
правая	96	65,3
левая	51	34,7
Уровень венозного тромбоза		
0	55	37,4
I	32	21,8
II	30	20,4
III	22	15,0
IV	8	5,4
Тромбоз главных печеночных вен	1	0,7
Тромбоз левой гонадной вены*	4	7,8
Тромбоз левой надпочечниковой вены*	2	3,9
Тромбоз контралатеральной почечной вены	2	1,4
Тромбоз инфраренального отдела НПВ сочетанный с геморрагическим	28	19,0

примечание: * – процентное соотношение указано в перерасчете на 51 больного раком левой почки

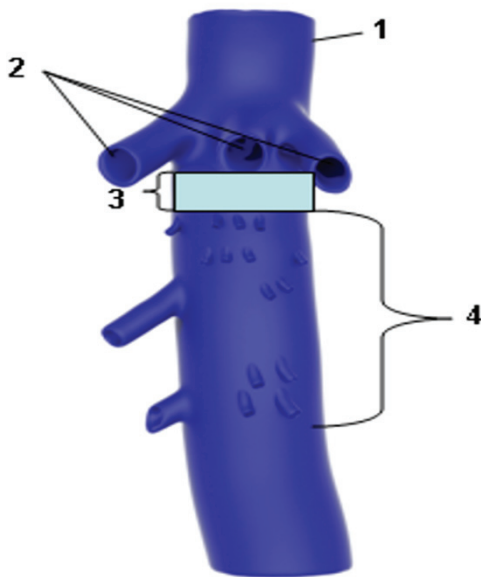


Рис. 1. Схематическое изображение нижней полой вены с ретропеченочным сегментом (вид спереди): 1 – нижняя полая вена; 2 – главные печеночные вены; 3 – аваскулярный участок под устьями главных печеночных вен; 4 – многочисленные задние печеночные вены

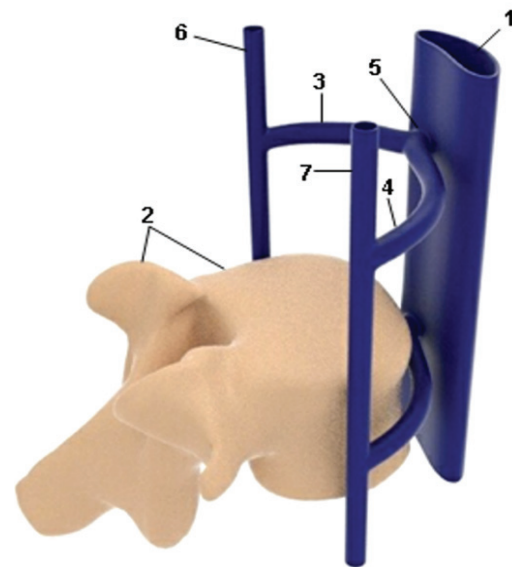


Рис. 2. Схематическое изображение впадения поясничных вен в нижнюю полую вену: 1 – нижняя полая вена; 2 – поясничный позвонок; 3 – левая ветвь поясничной вены; 4 – правая ветвь поясничной вены; 5 – общий ствол правой и левой ветвей поясничной вены; 6 – левая восходящая поясничная вена; 7 – правая восходящая поясничная вена

НПВ печенью на 1/2 длины ее окружности, что обнаружено в 13 (48,1%) наблюдениях. Несколько реже встречался вариант охвата НПВ печенью на 2/3 длины ее окружности – в 11 (40,7%) случаях. Лишь в одном (3,7%) наблюдении НПВ была охвачена печенью полностью на всю длину ее окружности, и в 2 (7,4%) случаях – на 1/3 длины ее окружности.

Печеночные вены отличались значительной вариабельностью количества (от 7 до 23) и расположения. Устья

различных печеночных вен локализовались на всей передней стенке НПВ. Главные печеночные вены в количестве – 3 впадали в НПВ на передней ее стенке. Медиана диаметра главных печеночных вен в области устья составила 12,3 мм (min 10 мм – max 15 мм). Медиана диаметра других печеночных вен (задних) в области устья была значительно меньше и составила 4,8 мм (min 2 мм – max 8 мм). В 17 (63,0%) случаях между главными и задни-

ми печеночными венами находился аваскулярный участок НПВ с медианой длиной 13,1 мм (min 10 мм – max 18 мм), рис. 1.

В инфраренальном отделе НПВ находилось от 2 до 8 пар поясничных вен, которые в 25 (92,6%) случаях объединялись между собой и впадали в НПВ одним общим стволом по ее левому краю (рис. 2). Только в 2 (7,4%) наблюдениях обнаружен парный характер впадения поясничных вен в НПВ.

В инфраренальном отделе НПВ выявлен аваскулярный участок между устьями правой почечной и первой (верхней) общей поясничной веной с длиной медианы 17,8 мм (min 13 мм – max 25 мм), который в связи с анатомическими особенностями почечных вен был длиннее между устьями левой почечной и первой (верхней) общей поясничной веной (медиана длины 23,6 мм, min 23 мм – max 35 мм), рис. 3.

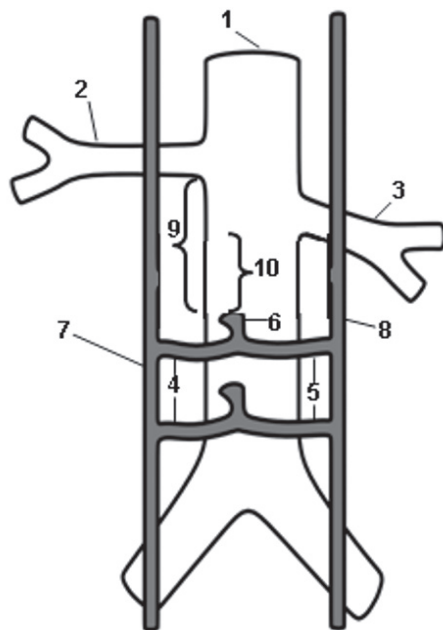


Рис. 3. Схематическое изображение аваскулярного участка в инфраренальном сегменте нижней полой вены (вид сзади): 1 – нижняя полая вена; 2 – левая почечная вена; 3 – правая почечная вена; 4 – левые поясничные вены; 5 – правые поясничные вены; 6 – общая поясничная вена; 7 – левая восходящая поясничная вена; 8 – правая восходящая поясничная вена; 9 – аваскулярный участок между устьями левой почечной и первой общей поясничной вен; 10 – аваскулярный участок между устьями правой почечной и первой общей поясничной вен

Венозный возврат по НПВ осуществляется за счет поступления крови с ее париетальных и висцеральных притоков. К париетальным притокам НПВ относятся нижние диафрагмальные и поясничные вены.

Нижние диафрагмальные вены – парные последние притоки НПВ и впадают в нее непосредственно перед прохождением НПВ в диафрагме. Подробная анатомическая классификация variability нижних диафрагмальных вен предложена М. Loukas et al [8]. Они установили, что правая нижняя диафрагмальная вена в 90% случаев впадает в НПВ ниже диафрагмы, в 8% – дренируется в правую верхнюю печеночную вену, а в 2% – в НПВ выше диафрагмы. Левая

нижняя диафрагмальная вена демонстрирует значительную анатомическую вариабельность: в 37% случаев она впадает в НПВ ниже диафрагмы, в 25% – в левую надпочечниковую вену, в 15% – в левую печеночную вену, в 14% – в левую почечную вену, в 1% – соединяется с НПВ и левой надпочечниковой веной. Задне-нижняя часть диафрагмы с обеих сторон содержит так называемые «обнаженные участки», которые являются участками не покрытыми брюшиной. Именно в этих участках диафрагма непосредственно контактирует с дном желудка и задней поверхностью печени. «Обнаженные участки» являются местом локализации мощных порто-кавальных анастомозов при блокаде венозного оттока от печени на уровне печеночных вен или инфрадиафрагмального отдела НПВ. Мобилизация правой доли печени с целью выделения ретропеченочного отдела НПВ обязательно сопровождается раскрытием правого «обнаженного участка», что может привести к повреждению коллатерального венозного пути и массивному кровотечению.

Поясничные вены – (от 2 до 8 с каждой стороны), имеют горизонтальное направление и по бокам от позвоночника соединяются вертикальными анастомозами, которые формируют правую и левую восходящие поясничные вены. Правая и левая ветви поясничной вены сливаются и впадают в НПВ одним общим стволом в 92,6% случаев. Поясничные вены образуются из передних стволов, которые собирают кровь из боковых стенок живота, и задних, которые собирают кровь от кожи и мышц спины, а также принимают ветви от венозного сплетения позвоночника. Правая восходящая поясничная вена продолжается в непарную, а левая – в полунепарную. Отмечена значительная анатомическая вариабельность в топографии и количестве поясничных вен, следует отметить, что работ, посвященных изучению этого вопроса очень мало. Так, в 1995 году J. Baniel et al. [6] сообщили о значительной вариабельности локализации поясничных вен с правой и левой стороны и также как и мы указали на превалирующей левосторонний тип впадения их в НПВ. Кроме того, они обнаружили в 40,0% случаев наличие коммуникантной связи между восходящей поясничной и левой почечной веной. Заслуживает внимания еще одна особенность – это наличие или отсутствие вариантной поясничной вены. Мы в своем исследовании не обнаружили ее наличия. В то же время существуют работы, которые указывают на наличие вариантной поясничной вены. А. Abbasi et al. [5] изучили анатомию задних отделов НПВ на 49 трупах и выявили вариантную поясничную вену в 38,8% случаев, которая впадала в ретропеченочный отдел НПВ. В свою очередь, Д.В. Щукин [4] провел исследование притоков НПВ на 35 трупах и выявил вариантную поясничную вену в 30,0% случаев [4]. Поясничные вены принимают активное участие в оттоке крови от НПВ в условиях тромбоза последней и, несмотря на их небольшой анатомический диаметр (5,2 мм), могут быть потенциальным источником интраоперационного кровотечения во время операции. Наши данные относительно этого вопроса дополняют сходное мнение других авторов, которые изучали клиническую анатомию поясничных вен [4-6]. Поэтому, выявленные анатомические особенности поясничных вен и наличие аваскулярного участка в инфраренальном отделе НПВ необходимо учитывать и активно использовать при тромбэктомии НПВ. Проксимальный участок инфраренального сегмента НПВ на отрезке 13-25 мм под устьем правой почечной вены лишен каких-либо притоков, поэтому на этом участке можно легко и безопасно накладывать сосудистый зажим.

К висцеральным притокам НПВ относятся следующие вены:

- печеночные вены, которые впадают в НПВ, когда последняя проходит позади печени. Выделяют большие и малые печеночные вены. Главные (большие) печеночные вены, чаще всего в количестве трех (правая, левая и промежуточная), впадают в НПВ в области венозной сумки НПВ на печени и обеспечивают основной венозный отток от органа, что составляет 25,0% всего венозного возврата к НПВ. Венозный отток от правой доли печени происходит преимущественно через правую верхнюю (главную) печеночную вену. Анатомия верхней правой печеночной вены достаточно вариабельна. Важное значение имеет длина свободного от притоков отрезка правой верхней печеночной вены. Если она составляет более 1 см, то имеется возможность легко выполнить piggyback мобилизацию печени и пережать печеночную вену. Но подобная ситуация наблюдается только в 2/3 случаев. В ретропеченочный отдел НПВ впадают малые и дополнительные печеночные вены с присущими им значительными отличиями в топографии, количестве и размере. Уровень кровотока в этих сосудах не имеет значимого клинического значения, поэтому при мобилизации НПВ их можно перевязывать и пересекать;

- почечные вены, которые впадают в НПВ на уровне между I и II поясничными позвонками с присущими им различиями. Правая почечная вена имеет длину 2-4 см; левая – значительно длиннее, как правило, в три раза (6-10 см), и проходит впереди от аорты. Весьма мощные ветви, обеспечивающие приток крови к НПВ на участке между общими подвздошными и печеночными венами. Правая и левая почечные вены имеют существенные различия в коллатеральной венозной сети, за счет которой в условиях тромбоза происходит коллатеральный венозный отток от почки. Правая почечная вена, в подавляющем большинстве случаев лишена каких-либо притоков. Исключение составляют мелкие ветви мочеточниковых и капсулярных вен. В отличие от правой, левая почечная вена имеет выраженную систему коллатералей, которая представлена надпочечниковой, нижней диафрагмальной, гонадной, мочеточниковой и в некоторых случаях поясничной венами (рис. 4);

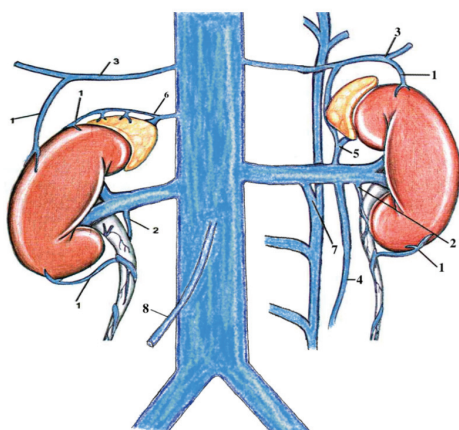


Рис. 4. Схематическое изображение венозного возврата от правой и левой почек: 1 – капсулярные вены; 2 – мочеточниковая вена; 3 – нижняя диафрагмальная вена; 4 – левая гонадная вена; 5 – левая надпочечниковая вена; 6 – правая надпочечниковая вена; 7 – левая поясничная вена; 8 – правая гонадная вена

- надпочечниковые вены, также как и почечные, имеют существенные различия в обеспечении венозного оттока от надпочечников и почек. Правая надпочечниковая вена впадает непосредственно в НПВ и представлена одним коротким стволом, что наблюдается почти во всех случаях. Однако, возможны редкие анатомические варианты, когда правая надпочечниковая вена впадает в правую почечную или печеночную вены. Левая надпочечниковая вена представлена одним общим стволом и, в отличие от правой надпочечниковой вены, объединяется с нижней диафрагмальной веной и впадает в левую почечную вену. В связи с этим, опухолевые венозные тромбы с левой почечной вены могут распространяться ретроградно в левую надпочечниковую и нижнюю диафрагмальную вены, что и диагностировано нами в 2 (3,9%) случаях;

- гонадные вены также имеют свои различия в обеспечении венозного оттока справа и слева. Левая гонадная вена впадает в левую почечную вену под прямым углом, тогда как правая – непосредственно в НПВ под острым углом на уровне интер- или инфраренального сегмента. Разнообразные вариации соединений и коммуникаций более присущи левой гонадной вене, которая может соединяться с притоками нижней брыжеечной вены, образуя при этом естественный порто-кавальный анастомоз. В свою очередь, правая и левая гонадные вены имеют коммуникационные связи с внутренними подвздошными венами. Ретроградное распространение опухолевого венозного тромба в гонадную вену диагностировано в 4 (7,8%) случаях, исключительно при левостороннем раке почки.

М.И. Давыдов и соавт. [1] представили результаты обследования и хирургического лечения 49 больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом II-IV уровней и диагностировали тромбоз инфраренального отдела НПВ у 28 (57,1%), общих подвздошных вен – у 19 (38,8%), вен нижних конечностей – у 11 (22,4%), главных печеночных вен – у 9 (18,4%), распространение тромба в контралатеральную почечную вену – у 14 (28,6%), в притоки левой почечной вены – у 2 (4,1%) пациентов, что позволяет судить о том, что по мере роста опухолевого венозного тромба в почечной и нижней полой венах, происходит его распространение в самых разных направлениях, в том числе и ретроградно, причем у значительного количества больных, что приводит к развитию разнообразных коллатеральных венозных путей для компенсации нарушенного или прерванного основного пути венозного возврата к сердцу.

Таким образом, НПВ с ее основными притоками является основным коллектором, обеспечивающим венозный возврат от нижней половины туловища в систему верхней полой вены и сердцу. Однако, существует и второй, дополнительный коллектор, который активно начинает работать в условиях тромбоза НПВ и, тем самым, компенсирует венозный возврат от нижней половины туловища в систему верхней полой вены и к сердцу. В этом случае самый мощный венозный коллектор формирует вертебраломбальная венозная система. Ее реальные возможности транспорта крови значительно превышают объем, который необходим для той области, которую они дренируют. Она не содержит клапанов, направление кровотока в ней может постоянно изменяться [9]. Таким образом, она служит шунтом для кавальной и портальной систем. Вертебраломбальные сплетения начинают функционировать как шунт сразу же после окклюзии НПВ.

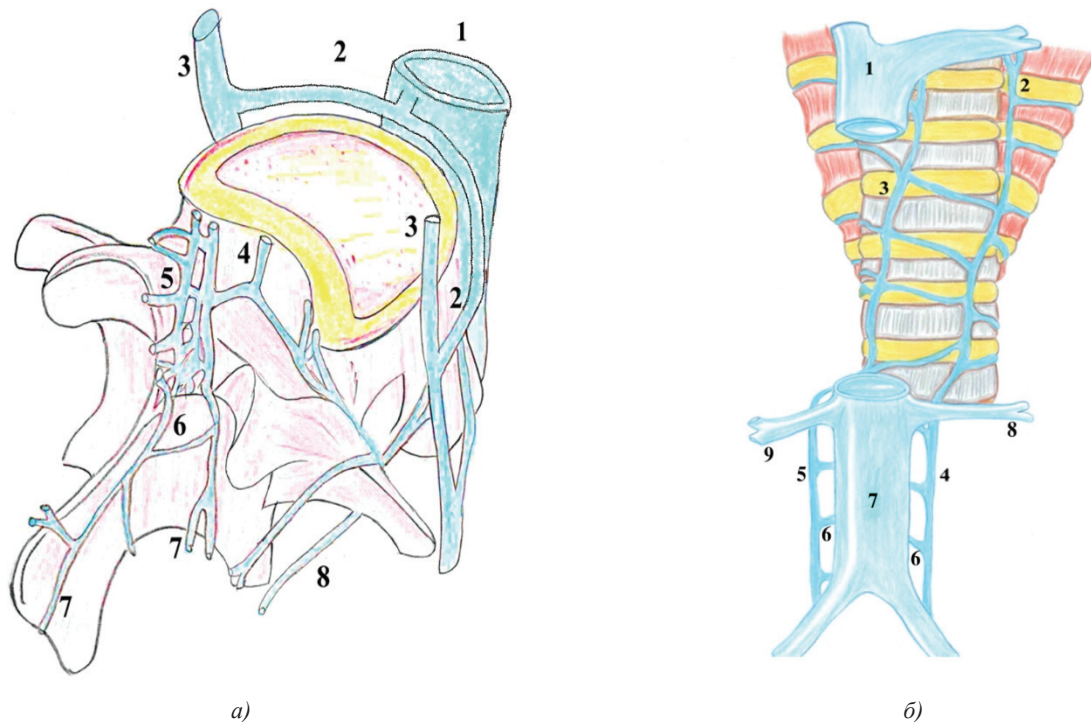


Рис. 3. Схематическое изображение анастомозов вертебральнолюмбальной венозной системы: а) вертебральная венозная система: 1 – нижняя полая вена; 2 – сегментарная поясничная вена; 3 – восходящая поясничная вена; 4 – базивертебральная вена; 5 – передние внутренние вертебральные вены; 6 – задние внутренние вертебральные вены; 7 – задние наружные вертебральные вены; 8 – межвертебральные вены; б) восходящие поясничные вены и вертебральнолюмбальный венозный путь:

1 – верхняя полая вена; 2 – полунепарная вена; 3 – непарная вена; 4 – левая восходящая поясничная вена; 5 – правая восходящая поясничная вена; 6 – сегментарная поясничная вена; 7 – нижняя полая вена; 8 – левая почечная вена; 9 – правая почечная вена

Вертебральнолюмбальную систему формируют два типа дренажных венозных каналов: центральные и промежуточные. Центральные каналы представлены восходящими поясничными, непарной и полунепарной венами, внутренним и наружным вертебральным венозным сплетениями. Промежуточные каналы формируются гонадными, надпочечниковыми, нижними диафрагмальными, капсулярными и мочеточниковыми венами. Отдельный коллатеральный путь венозного оттока осуществляется за счет вен передней брюшной стенки и порто-кавальных анастомозов.

НПВ и вертебральнолюмбальная система имеют несколько уровней анастомозирования:

- связи между четырьмя сегментарными притоками латеральных крестцовых вен и внутренними позвоночными соединениями через передние крестцовые отверстия;
- связи восходящих поясничных вен, а краниальнее – непарной и полунепарной вен с наружными и внутренними позвоночными сплетениями с помощью поперечных ветвей, которые проходят в межпозвоночных отверстиях; из четырех сплетений позвоночника наибольшее значение в коллатеральном кровотоке имеет переднее внутреннее сплетение позвоночного канала как наиболее мощное; основными являются два параллельно расположенных сосуда, которые проходят в эпидуральном пространстве позвоночного канала и имеют сегментарные изгибы в соответствии каждого позвонка (рис. 3 а,б).

- связи непарной и полунепарной вен между восходящими поясничными венами и верхней полую веной. Истоками непарной вены является восходящие поясничные

и подреберные вены. Функциональные возможности этого пути могут колебаться в широких пределах. В случаях крайней редукции первичной венозной сети может наблюдаться прерывистость стволов восходящих поясничных вен, однако они могут и отсутствовать. В подобных случаях непарная вена изолирована от подвздошной вены и ее связи с НПВ при таком анатомическом варианте часто отсутствуют. Истоком полунепарной вены в этих условиях чаще является левая почечная вена или латеральный приток подреберной вены. Чаще всего развитие системы непарной вены достаточно хорошее и ее удельный вес в компенсации венозного кровотока при окклюзии НПВ достаточно значительный.

Таким образом, вертебральнолюмбальная венозная система объединяет притоки нижней и верхней полых вен между собой, имеет исключительно важное значение в компенсации коллатерального кровотока, обеспечивая отток венозной крови от нижней половины тела при тромботической окклюзии НПВ. Система непарных вен и позвоночные венозные сплетения, учитывая их многочисленные связи, представляют собой единственный компенсаторный механизм, который играет ведущую роль в обеспечении оттока венозной крови при окклюзии НПВ. Этот путь начинает функционировать сразу же после развития окклюзии.

Система гонадных вен – постоянно функционирующий механизм, который в определенных случаях обеспечивает венозный путь оттока крови. Истоками гонадных вен являются гроздевидные сплетения, которые связаны со сплетениями мочевого пузыря. Кроме того, гонадные вены ана-

стомозируют с венами мочеточников и соответствующих отделов толстого кишечника, на своем пути могут иметь анастомозы с системами нижней полый и воротной вен. Функциональное значение гонадных вен в обеспечении коллатерального кровотока у женщин значительно больше, чем у мужчин. У женщин ток крови с тазовых вен происходит по яичниковым венам за счет имеющихся мощных связей с маточной венозной системой. У мужчин внутренние семенные вены связаны с мочепузырной системой при помощи тонких и длинных вен семявыносящего протока.

Существуют поверхностные пути венозного возврата, которые соединяют систему бедренной и наружной подвздошной вен с верхней полый веной, что в некотором соотношении обеспечивает компенсацию венозного оттока при окклюзии НПВ. К ним относят:

- поверхностные эпигастральные, околопупочные, торакоспинальную и боковую грудную вены;
- нижнюю и верхнюю эпигастральные, внутреннюю грудную вены;
- поверхностную вену, окружающую подвздошную кость, межреберную, верхнюю поясничную и непарную вены;
- внутреннюю и наружную половые вены, вены передней брюшной стенки.

В общем, следует отметить, что функциональное значение поверхностных путей венозного оттока невелико. Эти пути активизируются в небольшом количестве случаев при условии одновременной окклюзии общей подвздошной вены, когда к опухолевому венозному тромбозу НПВ присоединяется геморрагический илеофemorальный тромбоз.

Условия венозного оттока от нижней половины тела зависят от уровня распространения тромба по НПВ, наличия тромботической обструкции коллатералей и сопутствующего геморрагического тромбоза подвздошных и бедренных вен.

При локализации тромба в интерренальном отделе НПВ и в почечной вене можно выделить следующие венозные коллатерали, по которым происходит отток крови:

- вены верхнего полюса почки. Слева этот путь формируется с надпочечниковых вен, которые анастомозируют с диафрагмальными венами, впадающими в НПВ. Справа надпочечниковые вены являются самостоятельными путями оттока, поскольку они впадают непосредственно в НПВ. Кроме того, надпочечниковые вены связаны анатомически с позвоночными и непарными венами;
- вены околопупочной и забрюшинной клетчатки связаны с венами правой и левой половин толстого кишечника и, соответственно, кровь поступает в портальную систему;
- справа отток происходит из вен правой паранефральной клетчатки в вены двенадцатиперстной кишки.

Однако, следует отметить что тромботическая обструкция левой почечной вены приводит к исключению с коллатеральной циркуляции системы восходящей поясничной и полунепарной вен.

При распространении тромба на супраренальный отдел НПВ, коллатеральными путями оттока для НПВ служат ее анастомозы с верхней полый веной:

- восходящие поясничные, непарная и полунепарная вены;
- нижние и верхние надчревные вены;
- поверхностные надчревные притоки внутренней вены грудной железы;
- подчревно-грудная вена, соединяющая бедренную и аксиллярную вены.

При локализации верхушки тромботических масс на уровне супрадиафрагмального и интракардиального отделов НПВ к симптомам поражения внутренних органов добавляются признаки правожелудочковой сердечной недостаточности. Компенсация коллатерального венозного кровотока происходит за счет междупозвоночных, непарной и полунепарной, нижних и верхних диафрагмальных вен, порто-кавальных анастомозов, брахиоцефальных ветвей верхней полый вены.

Таким образом, в формировании кавального венозного коллектора принимают участие следующие анатомические структуры (рис. 5):

1. «Приносящие магистрали»: общие подвздошные, поясничные, гонадные, почечные, надпочечниковые, печеночные и диафрагмальные вены;
2. Коллатерали («естественный шунт»): восходящие поясничные, нижние межреберные, непарная и полунепарная вены, тазовые (венозное сплетение семенного канатика, переднее крестцовое венозное сплетение) и поясничные венозные сплетения, ветви внутренней подвздошной вены (подвздошно-поясничные, верхние и нижние ягодичные, запирательные, внутренние половые, пузырьные, маточные и средние геморроидальные вены);
3. «Вывосная магистраль»: НПВ;
4. Инфраренальный кавальный коллектор, который формируется в месте слияния общих подвздошных вен и впадении гонадных и поясничных вен в НПВ;
5. Интерренальный кавальный коллектор – формируется в месте впадения почечных и надпочечниковых вен в НПВ;
6. Супраренальный кавальный коллектор – формируется в месте впадения печеночных и диафрагмальных вен в НПВ.

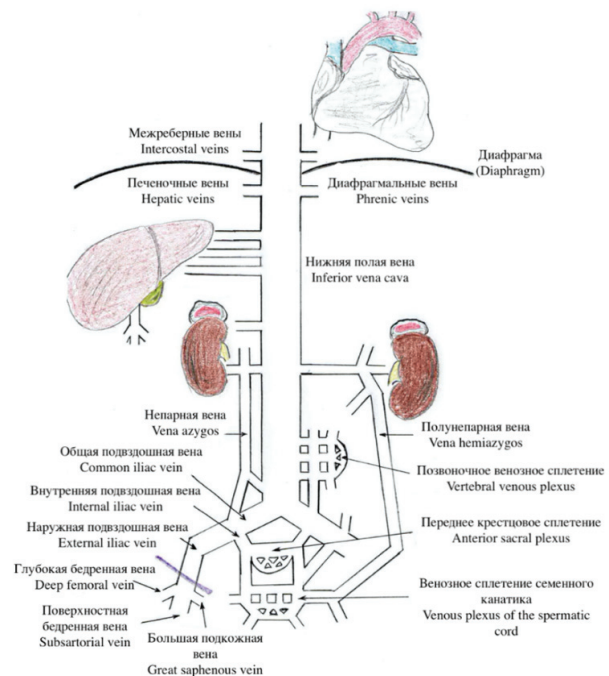


Рис. 5. Схема коллатерального венозного оттока в кавальном коллекторе

Несмотря на то, что совокупная пропускная способность всех шунтов не влечет к выраженному венозному застою в покое, в условиях физической нагрузки можно судить лишь о частичной компенсации венозного возврата

к сердцу от инфрадиафрагмальной части тела. При тромботической окклюзии дистального русла, что в основном связано с наличием флеботромбоза, объемный кровоток становится недостаточным в покое, так как из кровотока исключается часть шунтов: половые вены и вены передней брюшной стенки – компенсаторные возможности снижаются наполовину. Несмотря на значительную вариабельность анатомии венозных коллатералей НПВ, они не могут компенсировать нарушений венозного оттока от нижних конечностей вследствие окклюзии нижней полой и общей подвздошной вен.

Выводы. 1. Несмотря на широкие анатомические возможности для компенсации венозного кровотока при окклюзии НПВ опухолевого и геморрагического генеза, только хирургическое лечение может обеспечить хороший функциональный результат для венозного возврата по НПВ к сердцу.

2. Тромботическая окклюзия почечной и нижней полой вен способствует ретроградному распространению опухолевых венозных тромбов с вовлечением в процесс сосудов, обеспечивающих коллатеральный путь оттока венозной крови.

3. Для успешного выполнения тромбэктомии НПВ необходимо активно использовать аваскулярные участки в ретропеченочном и инфраренальном ее сегментах, учитывая существующую вариабельность локализации задних и передних притоков НПВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И., Бегалиев А.К., Феоктистов П.И., Кузнецов К.П., Нехаев И.В., Ломидзе С.В., Жужгинова О.В., Огородникова Е.В., Абгарян М.Г. Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены. Онкоурология. 2017(1):27-36.
2. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены. Онкоурология. 2005(2):8-14.
3. Антонян И.М., Илюхин Ю.А. Хирургия внутривенных опухолевых тромбов при почечно-клеточном раке. Актуальные вопросы диагностики и лечения местно-распространенного и метастатического рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы: конф. онкологов стран СНГ, 6-7 апреля 2012:19.
4. Щукин Д.В. Поиск источников кровотечения из проствета нижней полой вены при венокавотромбэктомии. Анатомическое исследование. Онкоурология. 2014(1):16-24.
5. Abbasi A., Johnson T.V., Kleris R., Ying K., Bonner M.Y., Maithel S.K., Kooby D.A., Marshall F.F., Master V.A. Posterior lumbar vein off the retrohepatic inferior vena cava: a novel anatomical variant with surgical implications. The Journal of urology. 2012 Jan;187(1):296-301.
6. Baniel J., Foster R.S., Donohue J.P. Surgical anatomy of the lumbar vessels: implications for retroperitoneal surgery. The Journal of urology. 1995 May;153(5):1422-5.
7. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M., Chevillat J.C., Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. BJU international. 2004 Jul;94(1):33-41.
8. Loukas M., Louis R.G., Hullett J., Loiacano M., Skidd P,

Wagner T. An anatomical classification of the variations of the inferior phrenic vein. Surgical and Radiologic Anatomy. 2005 Dec 1;27(6):566-74.

9. Paksoy Y., Gormus N. Epidural venous plexus enlargements presenting with radiculopathy and back pain in patients with inferior vena cava obstruction or occlusion. Spine. 2004 Nov 1;29(21):2419-24.

SUMMARY

ANATOMICAL AND CLINICAL EXAMINATION OF THE INFERIOR VENA CAVA AND VENOUS RETURN IN CONDITIONS OF TUMOR VENOUS THROMBOSIS

Boyko S.Sh., Rusin V., Boyko S., Rusin V., Popovich Ya.

State Higher Educational Establishment "Uzhhorod National University", Ukraine

The aim of the study was to conduct an anatomical and clinical study of IVC and its tributaries, and to determine the pathways of collateral venous blood flow to improve the results of surgical treatment of patients with kidney cancer complicated by venous tumor thrombosis.

The anatomical examination of the IVC and its tributaries included the results of autopsy of 27 corpses. The clinical part of the study is based on the results of examination and surgical treatment of 147 patients with renal cell carcinoma complicated by venous tumor thrombosis. Tumor of the right kidney was diagnosed in 96 (65.3%) patients, left - in 51 (34.7%) patients. Venous tumor thrombus was localized exclusively in the renal vein (level 0) in 55 (37.4%) cases, while in different IVC segments (levels I-IV) - in 92 (62.6%) cases. At the same time, level I took place in 32 (21.8%), level II - in 30 (20.4%), III - in 22 (15.0%) and IV level - in 8 (5.4%) patients. The spread of a venous tumor thrombus into the main hepatic veins was diagnosed in 1 (0.7%), in the left gonadal vein - in 4 (7.8%), in the left adrenal vein - in 2 (3.9%), into the contralateral renal vein - in 2 (1.4%) cases. Tumor thrombosis of the infrarenal IVC, combined with hemorrhagic thrombosis occurred in 28 (19.0%) patients.

Avascular IVC parts were found in the retrohepatic segment under the main hepatic veins with a median length of 13.1 mm and in the infrarenal segment under the right renal vein with a median length of 17.8 mm. 6 basic anatomical structures involved in the formation of the caval venous collector were identified.

Despite the broad anatomical possibilities for compensating venous blood flow during IVC occlusion of tumor and hemorrhagic genesis, only surgical treatment can provide a good functional result for venous return through the IVC to the heart. Thrombotic occlusion of the renal and inferior vena cava contributes to the retrograde spread of venous tumor thrombi with the involvement of the vessels in the process, providing a collateral pathway for the outflow of venous blood. To successfully perform thrombectomy from IVC, it is necessary to actively use avascular parts in its retrohepatic and infrarenal segments, taking into account the existing variability in the localization of the posterior and anterior IVC inflows.

Keywords: inferior vena cava, anatomy, tumor thrombosis, venous return.

РЕЗЮМЕ

АНАТОМО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА В УСЛОВИЯХ ОПУХОЛЕВОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

Бойко С.Ш.С., Русин В.И., Бойко С.А., Русин В.В., Попович Я.М.

Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина

Цель исследования – для улучшения результатов хирургического лечения больных раком почки, осложненным венозным опухолевым тромбозом, провести анатомо-клиническое исследование нижней полой вены и ее притоков и определить пути коллатерального венозного кровотока.

В анатомическое исследование нижней полой вены (НПВ) и ее притоков включены результаты аутопсии 27 трупов. Клиническая часть исследования основана на результатах обследования и хирургического лечения 147 больных почечно-клеточным раком, осложненным опухолевым венозным тромбозом. Опухоль правой почки диагностирована у 96 (65,3%), левой – у 51 (34,7%) пациента. Опухолевый венозный тромб локализован исключительно в почечной вене (0 уровень) в 55 (37,4%), тогда как в разных сегментах НПВ (I-IV уровни) – в 92 (62,6%) случаях. I уровень отмечался в 32 (21,8%), II уровень – в 30 (20,4%), III – в 22 (15,0%) и IV уровень – в 8 (5,4%) случаях. Распространение опухолевого венозного тромба в главные печеночные вены диагностировано в 1 (0,7%), в левую гонадную вену – в 4 (7,8%), в левую надпочечниковую вену – в 2 (3,9%), в контралатеральную почечную вену – в 2 (1,4%) наблюдениях. Опухолевый тромбоз инфраренального отдела НПВ, сочетанный с геморагическим, отмечался у 28 (19,0%) пациентов.

Аваскулярные участки НПВ выявлены в ретропеченочном сегменте под главными печеночными венами с медианой длины 13,1 мм и в инфраренальном сегменте под правой почечной веной с медианой длины 17,8 мм. Определено 6 базовых анатомических структур, принимающих участие в формировании кавального венозного коллектора.

Несмотря на широкие анатомические возможности для компенсации венозного кровотока при окклюзии НПВ опухолевого и геморагического генеза, только хирургическое лечение может обеспечить хороший функциональный результат для венозного возврата по НПВ к сердцу. Тромботическая окклюзия почечной и нижней полой вен способствует ретроградному распространению опухолевых венозных тромбов с вовлечением в процесс сосудов, обеспечивающих коллатеральный путь оттока венозной крови. Для успешного выполнения тромбэктомии с НПВ необходимо активно использовать аваскулярные участки в ретропеченочном и инфраренальном ее сегментах, учитывая существующую вариабельность локализации задних и передних притоков НПВ.

რეზიუმე

ქვემო ღრუ ვენის და ვენური უკუგების ანატომიურ-კლინიკური კვლევა სიმსივნური ვენური თრომბოზის პირობებში

ს.შ.ბოიკო, ვ.ი.რუსინი, ს.ა.ბოიკო, ვ.ვ.რუსინი, ი.ა.პოპოვიჩი

უკუგროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკუგროდი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქვემო ღრუ ვენის და მისი ტოტების ანატომიურ-კლინიკური კვლევა და ვენური სისხლის კოლატერული ნაკადის განსაზღვრა სიმსივნური თრომბოზით გართულებული თირკმლის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში.

ქვემო ღრუ ვენის და მისი ტოტების ანატომიურ კვლევაში ჩართული იყო 27 გვამის აუტოფსიის შედეგები. კვლევის კლინიკური ნაწილი დაფუძნებულია თირკმელ-უჯრედოვანი კიბოს მქონე და ვენური სიმსივნური თრომბოზით გართულებული 147 პაციენტის კვლევისა და ქირურგიული მკურნალობის შედეგებზე. მარჯვენა თირკმლის სიმსივნე დიაგნოსტირდა 96 (65,3%) პაციენტში, მარცხენასი – 51 (34,7%) პაციენტში. სიმსივნური ვენური თრომბოზი ლოკალიზებული იყო მხოლოდ თირკმლის ვენაში 55 (37,4%) შემთხვევაში (დონე 0), ხოლო ქვემო ღრუ ვენის სხვადასხვა სეგმენტში (I-IV დონე) – 92 (62,6%) შემთხვევაში. I დონე აღინიშნა 32 (21,8%), II დონე – 30 (20,4%), III – 22 (15,0%), IV დონე – 8 (5,4%) შემთხვევაში.

სიმსივნური ვენური თრომბის გავრცელება თირკმლის მთავარ ვენებში დიაგნოსტირდა 1 (0,7%), მარცხენა გონადურ ვენაში – 4 (7,8%), მარცხენა თირკმელზედა ჯირკვლის ვენაში – 2 (3,9%), თირკმლის კონტრალატერალურ ვენაში – 2 (1,4%) შემთხვევაში. ქვემო ღრუ ვენის ინფრარენული განყოფილების სიმსივნური თრომბოზი, შეუღლებული ჰემორაგიულთან, აღინიშნა 28 (19,0%) პაციენტში.

მიუხედავად ვენური სისხლის ნაკადის კომპენსაციის ფართო ანატომიური შესაძლებლობებისა, ქვემო ღრუ ვენის სიმსივნური და ჰემორაგიული გენეზის ოკლუზიის დროს ქვემო ღრუ ვენით გულსიკენ ვენური უკუდინებისათვის კარგი ფუნქციური შედეგის უზრუნველყოფა შესაძლებელია მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობით. ქვემო ღრუ ვენის და თირკმლის ვენის თრომბოზული ოკლუზია ხელს უწყობს სიმსივნური ვენური თრომბების რეტროგრადულ გავრცელებას და ამ პროცესში ვენური სისხლის კოლატერალური უკუდინების უზრუნველყოფელი სისხლძარღვების ჩართვას. ქვემო ღრუ ვენიდან თრომბექტომიის წარმატებულად ჩატარებისათვის აუცილებელია ამ სისხლძარღვის ავასკულური უბნების გამოყენება, ქვემო ღრუ ვენის უკანა და წინა შენაერთების ვარიანტების გათვალისწინებით

NONSPECIFIC DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE – A FACTOR IN VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF HIP JOINTS' ENDOPROSTHETICS

¹Venher I., ¹Kostiv S., ²Kolotylo O., ¹Herasymiuk N., ²Nechytailo O.

¹I. Horbachevskiy Ternopil National Medical University; ²Bukovinian State Medical University, Ukraine

Significant occurrence of diseases of the joints of the lower extremities leads to the search for effective methods of treatment. Among them endoprosthetics of the joints have leading position. It allows to eliminate pain syndrome, to restore the amplitude of movements and support ability of the lower limb [1]. During endoprosthetics, a number of complications often occurs, among which venous thromboembolic complications (VTEC) remain relevant [2]. To prevent venous thromboembolic complications, direct anticoagulants are used predominantly. The factors that predispose a high risk of venous thromboembolism in patients at endoprosthetics of the joints are taken into account [3]. But there is no significant decrease of frequency of development of VTEC [4].

The aim - Clinical manifestations and treatment of non-specific dysplasia of the connective tissue in patients with osteoarthritis of the hip joint and the femoral neck fracture.

Materials and methods. 219 patients with a mean age of 64.7 ± 3.8 years were operated. In 137 (62.1%) observations, total cement hip replacement for osteoarthritis was performed. 82 (37.4%) patients received total and unipolar cement hip replacement for cervical femoral neck fractures. Operative intervention was carried out under subdural anesthesia with the use of bupivacaine.

Clinical manifestations of non-specific connective tissue dysplasia (NCTD) were detected in 83 (37.9%) patients. This was confirmed by laboratory determinations of the level of general, bound and free oxyproline. The method of P.N. Sharaev for a calibrated curve was used.

In all observations mechanical prophylaxis of VTEC by elastic compression of the lower extremities was used. Pharmacological prevention of VTEC was performed using LMWH (LMWH) (enoxaparin).

In the postoperative period, the thrombotic process in the venous system of inferior vena cava (IVC) was diagnosed in 23 (10.5%) observations. Operative intervention on the hip joint in patients with NCTD in 11 (13.3%) cases was complicated by the development of venous thrombosis. In patients without NCTD, postoperative thrombosis in the venous system of IVC was diagnosed in 12 (8.8%) observations. In 21 patients, postoperative thrombosis was detected in the deep venous system of IVC and only in two observations in the superficial venous system.

Monitoring of the thrombotic process in the venous system of the inferior vena cava was performed by duplex ultrasound scans of the vessels of the lower extremities by Sonoscape S8exp with a frequency of 5-12 MHz and 2.5-4 MHz from the first day of the postoperative period. In the first day of the postoperative period, in two patients we diagnosed the thrombotic processes in the deep veins of the IVC system, on day 2 - in 5 observations, on the 3rd day - in one patient, on 6, 7 and 8 days - in 3, 5 and 2 cases, respectively, and on 11 and 12 days - in one and two patients, respectively. In the superficial venous system of the lower limb, the thrombotic process was detected in two observations at 6 and 10 days of the postoperative period.

8 (34.9%) cases of the venous thrombotic processes were diagnosed in the first three days of the early postoperative period in patients with NCTD.

To choose the treatment tactics for venous thrombosis of the IVC system, the determination of thrombogenicity of thrombotic masses was performed. The elastographic properties of the venous thrombus were studied by the ultrasonic system Siemens Acuson S2000 (Germany). At the shear wave expansion speed of 2.5 - 2.6 m/s – there is a high risk of embologenicity of the thromb, at the shear wave expansion speed of 2.7 - 2.9 m/s – there is a moderate risk of embologenicity of the thromb, at the shear wave expansion speed of 3.0 m/s and more there is no threat of embolism.

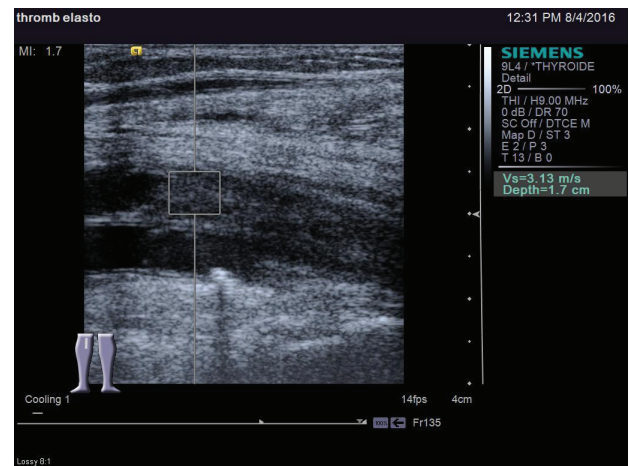


Fig. 1. Thromboelastography of thrombosis of the right popliteal vein

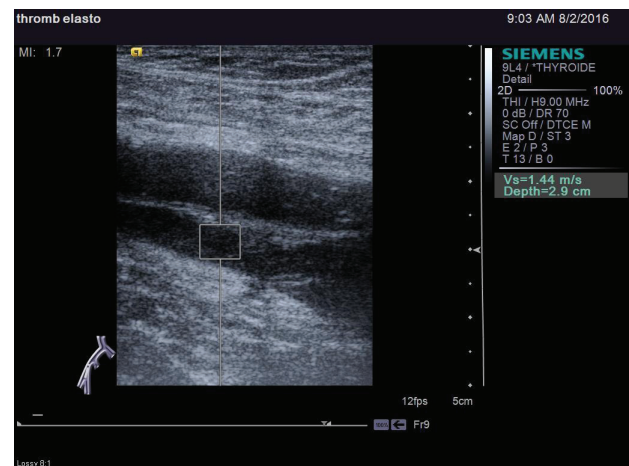


Fig. 2. Thromboelastography of the thrombosis of the right common femoral vein

In two observations on the second day of the postoperative period using the ultrasonic system Siemens Acuson S2000 (Germany) we established the propagation of the shear wave at 2.5 - 2.6 m/s in the thrombotic mass of the vein, which is a significant threat to the development of pulmonary embolism. This was an indication for the urgent surgical intervention to eliminate the threat of TPA. In all other cases anticoagulant therapy was performed.

The determination of indexes of the coagulation and fibrinolytic system was performed: fibrinogen was determined by gravimetric method according to R.A. Rutberg; activity of the fibrin stabilizing factor (F XIII) – by means of the “set for determination of FBA-XIII” of the scientific-production firm “SIMKO Ltd” (Lviv); thromboplastic activity of blood - by B. A. Kudryashov and P. D. Ulytina method; Plasma recalcification time - by Bergerhof and Rock method; plasmin, plasminogen, total fibrinolytic activity (TFA) - by V.A. Monastyrskaya et al. method (1988); time of lysis of euglobin clots - using the “Set for the determination of fibrinolytic blood plasma activity” of the scientific and production firm SIMKO Ltd (Lviv). D-dimer was determined by immunoanalytic method using a coagulometer. The determination of soluble fibrin-monomer complexes was performed using the Tablet method.

The state of the endothelial system was evaluated by determining the level of endothelial dysfunction markers: the concentration of P-selectin, E-selectin, tissue plasminogen activator (t-PA), type 1 vascular endothelium adhesion molecule (sVCA M-1) was determined using the “Bender MedSystems” (Austria) for immune-enzyme analysis. Endothelin-1 concentration was determined using the Biomedica (Canada) kits for immune-enzyme analysis. The reaction was evaluated on a SUNRISE microplate semimetric photometer (“Tecan Austria”) using the Hydroflex washing station (“Tecan Austria”). To determine CEC (CEC) we used J.Hladovec and N.N.Pertishchev et al. method (2001). The level of nitrogen oxide (NO) metabolites, vascular endothelial growth factor (VEGF) was determined by the immune enzyme method using the KHGO111-VTGF analyzer and the Griess reagent.

Due to the surgical trauma and the fact that changes in hemocoagulation begin to occur during the operation [8], indices were determined in the preoperative period, 6 and 12 h after surgery, and in patients with NCTD also at the traumatic stage of the intervention. There was no control group in the study. The results of laboratory testing of patients were compared with the standard normal values for each index.

Statistical processing of digital data was performed by Excel and STATISTICA software and using parametric and non-parametric methods of estimating the obtained data. The values of the arithmetic mean of the sample (M), its variance and the error of the mean (m) were calculated for all indices. The significance of the difference of values between the independent quantitative values was determined at normal distribution by the Student’s t-test, in other cases - by the Mann-Whitney U-test (differences at $p < 0.05$ were considered significant).

Results and discussion. The study included 136 patients (group I) with hip joint osteoarthritis and femoral neck fracture and 83 patients (group II) with osteoarthritis of the hip joint and femoral neck fracture and associated NCTD.

The state of the endothelial system reflects the pathology of the organism. In patients with osteoarthritis of the hip joint and femoral neck fracture we noted elevated level of all endothelial system markers. At the same time, the level of indicators of endothelium status was more expressed in patients (group II) with pathology of hip joint in the presence of NCDT (Table 1). Thus, at the preoperative stage of treatment, the blood level of CEC was 1.8 times higher ($P < 0.001$), endothelin-1 level was 2.2 times increased ($P < 0.001$), P-selectin and E-selectin levels arose 1.5 ($P < 0.001$) and 1.2 ($P < 0.05$) times comparing to indicators of healthy persons, respectively. There was 1.8 times ($P < 0.001$) increase of blood NO levels and a slight 1.2 times ($P < 0.05$) increase of the VEGF blood contents.

Operative intervention in patients of group II contributes to the formation of severe endothelial dysfunction. This is especially noticeable at twelfth hour of the postoperative period. The latter occurs due to a 1.5 times increase ($P < 0.05$) of the contents of CEC in blood and a 1.5 times increase ($P < 0.05$) in endothelin-1, a 1.2 times ($P < 0.05$) and 1.5 times decrease ($P < 0.05$) of P-selective and E-selectin levels, respectively, in comparison with the preoperative period. There was also a slight increase of NO contents in blood and 1.3 times ($P < 0.05$) increase of VEGF contents in blood.

Table 1. Characteristics of the endothelial system in patients with pathology of the hip joint

Index	CEC, of cells $\times 10^4/l$	sVCAM1, ng/ml	P-selectin, ng/ml	E-selectin, ng/ml	t-PA, ng/ml	Endothelin-1, fmol/ml	NO, $\mu\text{mol/l}$	VEGF, pg/ml	
Standard values	4.04 ± 1.09	229.43 ± 35.31	154.82 ± 19.54	40.79 ± 10.13	3.68 ± 0.73	4.12 ± 0.35	21.39 ± 4.71	51.43 ± 5.59	
Group I	Pre-operative	5.56 $\pm 1.23^*$	257.83 ± 26.61	175.10 ± 23.35	49.65 $\pm 8.17^*$	3.10 ± 0.30	5.53 ± 0.37	34.16 ± 5.54	57.05 ± 5.35
	Post-operative, 6 hrs.	7.87 $\pm 2.89^{**}$	357.68 $\pm 29.85^{**}$	173.21 ± 17.94	42.27 ± 8.32	2.53 ± 0.38	7.51 ± 0.41	34.29 ± 5.65	59.12 ± 5.76
	Post-operative, 12 hrs	8.13 $\pm 3.52^{**}$	363.61 $\pm 31.27^{**}$	179.18 ± 18.69	35.69 $\pm 6.14^{**}$	2.25 ± 0.47	6.77 $\pm 0.45^{**}$	37.13 ± 5.13	58.75 ± 8.54
Group II	Preoperative	7.35 $\pm 1.51^*$	293.57 $\pm 28.62^*$	235.16 $\pm 25.72^*$	48.43 ± 6.46	2.58 $\pm 0.35^*$	9.11 $\pm 0.45^*$	39.21 $\pm 5.43^*$	60.11 ± 6.85
	Post-operative, 6 hrs.	9.15 $\pm 3.71^{**}$	397.14 ± 34.18	199.16 ± 71.59	30.67 $\pm 7.16^{**}$	2.45 ± 0.28	12.58 $\pm 0.56^{**}$	43.62 ± 5.17	62.27 ± 6.61
	Postoperative, 12 hrs.	10.81 $\pm 3.61^{**}$	415.17 $\pm 45.23^{**}$	194.58 $\pm 67.27^{**}$	32.74 $\pm 6.36^{**}$	2.31 ± 0.25	13.41 $\pm 0.54^{**}$	45.87 ± 5.39	68.21 ± 6.97

note: * - a significant difference between the indicators of norm and indicators before the operation of patients of I and II groups;

** - a significant difference between the indicators of patients of groups I and II before the operation and the indicators 6 hrs and 12 hrs after the surgery

Table 2. The state of hemostasis in patients with pathology of the hip joint

Index	Preoperative Group I	Preoperative Group II	Norm
Fibrinogen, g/l	4.16±0.18	5.07±0.35*	3.52±0.34
Soluble complexes of fibrin monomers (SCFM), units.extr.	0.48±0.06	0.57±0.11*	0.42±0.04
Fibrinopeptide A, ng/ml	2.04±0.28	2.61±0.23*	1.82±0.24
Fibrin degradation product, mcg/ml	5.26±2.14	6.92±2.09*	4.71±1.58
Fibrinolytic blood activity, %	50.63±0.54	54.49±0.53	50.63±0.46
Antithrombin III, %	93.83±7.56	89.77±8.09	96.72±6.22
Plasma recalcification time, c	104.42±9.68	91.67±10.31	110.15±8.57

note: * - a significant difference between the norm and levels in patients in groups I and II

Table 3. The intraoperative state of hemostasis in patients with hip arthritis and NCTD

Index	Preoperative	Traumatic stage	3hr. p/o	6hr. p/o	12 hr. p/o
Fibrinogen, g/l	5.07±0.35	5.59±0.46	5.82±0.49	6.54±0.48*	6.43±0.47*
SCFM, units.extr.	0.57±0.11	0.81±0.11*	1.23±0.19**	1.24±0.18**	0.97±0.21**
FPA, ng/ml	2.61±0.23	4.51±0.36*	7.05±0.35*	6.94±0.43*	6.39±0.48*
FDP, mcg/ml	6.92±2.09	13.47±3.56*	18.25±4.41*	19.12±4.38*	14.89±4.78*
FBA, %	54.49±3.53	43.75±4.13	42.19±4.16*	43.41±4.23*	45.72±4.27*
AT III, %	89.77±6.09	84.12±6.55	81.24±5.49	84.54±5.75	85.56±5.68
PRT, sec	91.67±7.31	80.57±7.33	82.65±7.72	84.59±7.37	89.28±8.19

* $p < 0.05$ in comparison with preoperative values; ** $p < 0.001$ in comparison with preoperative values

At the stage of preoperative preparation of patients, activation of the hemostasis system was observed (Table 2). This is more expressed among patients of the second group. Indicators that characterize the condition of the coagulation system of patients with NCTD were 1.2 times higher than those of the patients without NCTD. In patients with NCTD in the preoperative period, the content of fibrinogen was 5.07 ± 0.35 g/l, (indices in healthy patients were 3.52 ± 0.34 g/l ($p < 0.05$)). At the same time, increase of the contents of SCFM in blood was determined to 0.57 ± 0.11 units.extr. ($P < 0.05$). Monomers that appear as a result of the separation of fibrinopeptides A and B from fibrinogen under the influence of thrombin, form macromolecular degradation products of fibrin with it. Trombinemia was confirmed by the increase up to 2.61 ± 0.23 ng/l ($p < 0.05$) of FPA content. At the same time, elevated to 6.92 ± 2.09 μ g/l (norm 4.71 ± 1.58 μ g/ml) content of the FDP was detected. It took place on the background of minimal changes of the FBA and in the absence of any changes of level of AT III and PRT.

Significant changes of coagulation system occur during the intraoperative period of surgical treatment of the patient. At the traumatic stage of surgical intervention the formation of a hypercoagulable condition of blood occurs. During this period, the fibrinogen level in the blood exceeded the preoperative level by only 10.2%, then the blood contents of SCFM was 1.4 times ($p < 0.05$) increased, the contents of FPA was 1.7 times ($P < 0.001$) increased, the contents of FDP was 1.9 times increased ($P < 0.001$). It took place on the background of reduced fibrinolytic activity of blood, reduced contents of AT III in blood, decrease of PRT (Table 3).

The maximum level of hypercoagulation was reached at 6 hrs of early postoperative period. At this time, the blood fibrinogen level 1.3 times ($p < 0.05$) exceeded the preoperative rate, and the contents of SCFM in blood was 2.1 ($P < 0.001$) times increased, the content of FPA and FDP – 2.7 and 2.8 ($P < 0.001$) times, respectively. It happened at the 1.3 times decrease ($p < 0.05$) of fi-

brinolytic activity of blood, the decrease of the contents of AT III, and a slight decrease of PRT.

Operative intervention significantly influenced the aggregation state of patients' blood. So at the traumatic stage of surgical intervention and up to 6 hrs of early postoperative period, the platelet aggregation rate significantly increased with a slight decrease in platelet aggregation time. In the same period, there was a decrease in the activity of the fibrinolytic blood system. The indicated level of anticoagulant system with a tendency to exacerbation was maintained until 3 hrs of early postoperative period. From 6th hour of early postoperative period, a gradual increase in the activity of the fibrinolytic blood system was observed.

The results of the study of hemostasis in patients with NCTD at the intraoperative stage of surgical intervention at the increase of hypercoagulable properties of blood, strengthening its aggregation ability with a depressed state of the fibrinolytic blood system indicate the development of conditions for the formation of thrombotic process in the venous system. It can be promoted by a high level of endothelial dysfunction, which increases in the conditions of surgical intervention.

A number of complications often occurs at endoprosthesis. VTEC among them remain relevant [1]. Patients with surgical interventions on the large joints of the lower extremities require anticoagulant prophylaxis [2]. Both the classical factors of the Virhoff triad, and the specific factors, which are specific for the endoprosthesis of the hip joint [3], as well as individual factors of the patient's risk and pathology of large joints are taken into account [4]. However, in the use of thromboprophylaxis, the incidence of thrombosis of deep veins after the hip replacement is 0.8 to 9.0%, pulmonary embolism - from 1.4 to 6.0% [5]. The latter gives the right to suppose that during the thromboprophylaxis Factors with different etiopathogenetic origin are not taken into account, but there is a direct or indirect activation of procoagulant FBAs in their presence. Thus, much attention should be paid to nonspecific dysplasia of the connective tissue [6].

Patients with hip osteoarthritis, femoral neck fracture with NCTD are characterized by an elevated degree of endothelial dysfunction, a greater activity of the haemocoagulation system compared to patients without NCTD. Thus, in the preoperative stage, the blood level of markers of endothelial dysfunction in patients with NCTD is 1.5-2.2 times ($P<0.001$) higher comparing with patients without NCTD. This causes 1.2 times higher activity of the hemocoagulation system of blood of patients.

Patients with pathology of the hip joint with NCTD develop an elevated degree of endothelial dysfunction at the intraoperative stage which leads to hypercoagulation. These changes of the endothelial system and the hematocoagulation system create conditions for VTEC.

Endoprosthetics of the hip joint belongs to a high-risk group of VTEC and requires anticoagulation prophylaxis. A number of modern recommendations offer pharmacological prophylaxis for the prevention of VTEC at the endoprosthetics of large joints. The use of low molecular heparins, synthetic inhibitors of Xa and IIa factors of blood coagulation or antagonists of vitamin K is recommended for this aim [7]. However, the rate of development of VTEC in the postoperative period remains at the previous level.

In order to reduce the postoperative DVT, attention should be paid to intraoperative changes in the haemocoagulation state of operated patients. [8] There are reports [9] about the diagnosis of the thrombotic process in the IVC system after the end of the surgical intervention.

During the surgical intervention for the pathology of the hip joint from the second half of the traumatic phase and in the first 2-3 hours of the early postoperative period, an increase of the level of hypercoagulation due to fibrin-monomeric complexes is observed. It is the unfractionated heparin that has a predominant influence on the IIa factor (thrombin - fibrinogen) of the hemocoagulation cascade. And thromboprophylaxis should be started straight after the end of the surgical intervention with the prescription of non-fractional heparin and should be continued until the first injection of LMWH, which has a predominant influence on the Xa factor of the blood coagulation system [10].

The use of oral form of unfractionated heparin is promising [11]. This has become possible due to the combination of unfractionated heparin and the molecule N [8 (2-hydroxybenzene) amine] carrier – sodium caprylate. The third phase of coagulation cascade study showed that oral heparin reduces the incidence of postoperative thrombotic formation.

Conclusions. 1. Patients with osteoarthritis of the hip joint and femoral neck fracture and non-specific dysplasia of the connective tissue are characterized by expressed levels of endothelial dysfunction and increased activity of the hematocoagulation system.

2. In the postoperative period after endoprosthetics of hip joints in patients with osteoarthritis of the hip joint and femoral neck fracture and non-specific dysplasia of the connective tissue, VTEC were diagnosed in 13.3% of observations, in patients with osteoarthritis of the hip joint and femoral neck fracture in the absence of nonspecific dysplasia of the connective tissue VTEC were detected in 8.8% of cases.

3. The thromboprophylaxis of VTEC in patients with endoprosthetics of hip joints should be started right after the onset of surgical intervention with the prescription of non-fractional heparin, which has predominant effect on the IIa FBA of the hemocoagulation cascade and should be continued until the first injection of LMWH, which has a dominant influence on IIa-factor of haemocoagulation system.

REFERENCES

1. Loskutova AE. Endoprotezirovanie tazobedrennogo sustava: Monografiya. D:Lira.2010:1-344.
2. Geerts WH, Bergavist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lossen MR, Colwell CW. Prevention of Venous Tromboembolism: Evidence – Based Clinical Physicians (8 Editions). // J Chest. 2018;133: 381- 453.
3. Yasunaga H, Tsuchiya K, Matsuyama Y, Ohe K. High – volume surgeons in regard to reductions in operations time, blood loss, and postoperative complications for total hiparthroplasty. // Orthop Sci. 2019;14(1):3-9.
4. Eriksson BI, Borrs LC, Friedman RJ et al. Riwaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. // Engl J Med. 2008;358(26):2765 – 2775.
5. Haas SB, Barrack RL, Westrich G. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. // Inter Course Lect. 2009;58:781 – 93.
6. Venher I. Non-specific connective tissue dysplasia – a risk factor for postoperative thrombosis in the venous system of lower extremities. // Health problems of Cicilization. 2016;10: 51 – 4.
7. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Fridman RJ et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etaxilateus North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboemlism after knee arthroplasty surgery. // J Arthroplasty. 2016;24:1-9.
8. Venher IK, Rusin VI, Kostiv SY, Zarudna OI, Kostiv OI. Hypercoagulable syndrome in the early postoperative period is a factor of venous thromboembolism.// Novosti Khirurgii. 2017:267 – 72.
9. Kuchin YuL, Glumcher FS, Stashkevich VS, Tarasenko SO. Vpliv pochatku tromboticheskoi reaktsii na chastotu gemoragicheskikh ta tromboticheskikh uskladnen u hvorih z travmoyu. // J Travma.2013;14(2):53 – 8.
10. Kostiv SYa. Tromboprofilaktika pri operativnomu vtruchan-ni u patsientiv iz visokim rizikom rozvitku tromboembolichnih uskladnen. // Naukoviy visnik Uzhgorodskogo Universitetu, seriya «Meditsina». 2014;1(49):112 – 4.
11. Arbit E, Goldberg M, Gomez-Orellana I, Majuru J. Oral heparin: status review. // Tromb J. 2006;1:4 – 6.

SUMMARY

NONSPECIFIC DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE – A FACTOR IN VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF HIP JOINTS' ENDOPROSTHETICS

¹Venher I., ¹Kostiv S., ²Kolotylo O., ¹Herasymiuk N., ²Nechytailo O.

¹I. Horbachevskiy Ternopil National Medical University; ²Bukovinian State Medical University, Ukraine

Important part of orthopedic surgery is endoprosthetics of hip joints, which eliminates pain syndrome, restores the amplitude of movements and the support ability of the lower limb. But there is a number of complications; venous thromboembolism among them occupies a leading place.

219 patients with a mean age of 64.7±3.8 years were operated. In 137 (62.1%) observations, total cement hip replacement was performed for osteoarthritis. 82 (37.4%) patients received total and unipolar cement hip replacement for cervical femoral neck fractures.

Clinical manifestations of non-specific connective tissue dysplasia were detected in 83 (37.9%) patients, which were confirmed by the laboratory determination of the level of general, bound and free oxyproline. In the postoperative period, the thrombotic process in the venous system of the inferior vena cava was diagnosed in 23 (10.5%) observations. Operative intervention on the hip joint in patients with nonspecific dysplasia of connective tissue in 11 (13.3%) cases was complicated by the development of venous thrombosis. In patients without non-specific connective tissue dysplasia, postoperative thrombosis in the system of the inferior vena cava was diagnosed in 12 (8.8%) observations.

Patients with osteoarthritis of the hip joint and the femoral neck fracture accompanied by the non-specific dysplasia of the connective tissue are characterized by expressed levels of endothelial dysfunction and increased activity of the blood-coagulation system.

Keywords: thromboembolism, endoprosthetics, dysplasia.

РЕЗЮМЕ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ - ФАКТОР ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

¹Венгер И.К., ¹Костив С.Я., ²Колотило О.Б.,
¹Герасимюк Н.И., ²Нечитайло Е.Ю.

¹Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского; ²Буковинский государственный медицинский университет, Украина

Значимой проблемой ортопедической хирургии является эндопротезирование тазобедренных суставов, которое устраняет болевой синдром, восстанавливает амплитуду движений и опорную способность нижней конечности. Отмечается ряд осложнений, среди которых венозная тромбозная эмболия занимает лидирующее место.

Цель исследования – определение клинических проявлений и лечение неспецифической дисплазии соединительной ткани у пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава и переломом шейки бедра.

Прооперировано 219 пациентов, средний возраст 64±3,8 г. В 137 (62,1%) случаях при остеоартрозе выполнена полная замена бедра, 82 (37,4%) пациентам - полная и униполярная замена бедра при переломах шейки бедренной кости.

Клинические проявления неспецифической дисплазии соединительной ткани выявлены у 83 (37,9%) пациентов, что подтверждено лабораторным определением уровня общего, связанного и свободного оксипролина. В после-операционном периоде тромботический процесс в венозной системе нижней полой вены диагностирован у 23 (10,5%) пациентов. Оперативное вмешательство на тазобедренном суставе у пациентов с неспецифической дисплазией соединительной ткани в 11 (13,3%) случаях осложнилось развитием венозного тромбоза. У пациентов без неспецифической дисплазии соединительной ткани послеоперационный тромбоз в системе нижней полой вены диагностирован в 12 (8,8%) случаях.

Остеоартроз тазобедренного сустава и перелом шейки бедра, сопровождающиеся неспецифической дисплазией соединительной ткани, характеризуются выраженными уровнями эндотелиальной дисфункции и повышенной активностью системы свертывания крови.

რეზიუმე

შემავრთველი ქსოვილის არასპეციფიკური დისპლაზია - ვენური თრომბოემბოლური გართულებების ფაქტორი მენჯის სახსრების ენდოპროთეზირებაში

¹ი.ვენგერი, ¹ს.კოსტივი, ²ო.კოლოტილო, ¹ნ.გერასიმოვიკი, ¹ენჩიტაილო

¹ი.გორბაჩოვსკის სახ. ტერნოპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ორთოპედიული ქირურგიის მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს თემოს ენდოპროთეზირება, რომელიც გამოირჩევა ტკივილს, აღადგენს ქვედა კიდურის მოძრაობის დიაპაზონს და დაკრძობის შესაძლებლობას. აღინიშნება მთელი რიგი გართულებები, რომელთა შორის ვენურ თრომბოემბოლიას უკავია წამყვანი ადგილი.

კვლევის მიზანი იყო შემავრთველი ქსოვილის არასპეციფიკური დისპლაზიის კლინიკური გამოვლინებების განსაზღვრა და თემოს სახსრისა და თემოს მოტეხილობის მკურნალობა ოსთეოართრიტით დაავადებულ პაციენტებში.

ოპერაცია ჩატარდა 219 პაციენტში, საშუალო ასაკი 64±3,8 წ. ოსთეოართრიტის 137 (62,1%) შემთხვევაში ჩატარდა თემოს სრული ჩანაცვლება, 82 (37,4%) პაციენტში - ბარძაყის ძვლის სრული და ერთპოლარული ჩანაცვლება ბარძაყის ძვლის მოტეხილობის შემთხვევაში.

შემავრთველი ქსოვილის არასპეციფიკური დისპლაზიის კლინიკური გამოვლინებები აღინიშნა 83 (37,9%) პაციენტში, რაც დადასტურდა საერთო, ბმული და თავისუფალი ოქსიპროლინის დონის ლაბორატორიული განსაზღვრით. პოსტოპერაციულ პერიოდში ქვედა ღრუ ვენურ სისტემაში თრომბოზული პროცესი დიაგნოსტირებული იყო 23 (10,5%) შემთხვევაში. მენჯ-ბარძაყის სახსარზე ქირურგიული ჩარევა შემავრთველი ქსოვილის არასპეციფიკური დისპლაზიით პაციენტებში 11 (13,3%) შემთხვევაში გართულდა ვენური თრომბოზის განვითარებით. პაციენტებში შემავრთველი ქსოვილის არასპეციფიკური დისპლაზიის გარეშე ქვედა ღრუ ვენის სისტემაში პოსტოპერაციული თრომბოზი დიაგნოსტირებული იყო 12 (8,8%) შემთხვევაში.

თემოს სახსრის ოსთეოართროზს და თემოს ყელის მოტეხილობას, რომლებსაც თან ახლავს შემავრთველი ქსოვილის არასპეციფიკური დისპლაზია, ახასიათებს ენდოთელური დისფუნქციის გამოხატული დონე და სისხლის კოაგულაციის სისტემის აქტივობის მატება.

STUDY OF INTRAOPERATIVE INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY EFFECTIVENESS FOR IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS DURING TOTAL THYROIDECTOMY

¹Parfentiev R., ¹Grubnik V., ¹Grubnik V., ¹Bugridze Z., ²Giuashvili S., ²Beselia L.

¹Odessa National Medical University, Ukraine; ²Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The most common complications during thyroidectomy are hypocalcemia and recurrent nerve palsy. According to recent studies, postoperative hypocalcemia rates around 15% to 30% for transient hypocalcemia, and 1% to 7% for definitive [1,2]. Hypocalcemia develops due to accidental damage to the parathyroid glands (PG) or their devascularization [2]. Such factors like small size and variable location of the PG significantly complicate their visualization and can lead to their injury, even with careful dissection by an experienced surgeon [2-4]. Although most authors believe that one intact gland is sufficient to maintain normal levels of serum calcium and hormones in the blood, preserving as many parathyroid glands as possible minimizes the incidence of postoperative hypoparathyroidism [1-3]. Autotransplantation of devascularized parathyroid glands is a good method of restoring their function. But a visual assessment of their blood supply is subjective and may differ from the present situation.

Recently, one of the most popular methods for the detection PG and assess their vascularization has become near-infrared (NIR) fluorescence imaging with indocyanine green (ICG) angiography [3-9]. The PG are more vascularized than the surrounding tissues and, due to this, they exhibit strong fluorescence on indocyanine green angiography [3].

This study was conducted to determine whether intraoperative ICG angiography with NIR fluorescent imaging should be used routinely in total thyroidectomy.

Aim was study NIR fluorescent imaging with intraoperative parathyroid gland ICG angiography to help identify and preserve parathyroid glands during total thyroidectomy in order to avoid postoperative hypocalcemia.

Material and methods. For period from 1 April 2017 to 10 September 2019, 58 patients were underwent total thyroidectomy in Odessa regional hospital.

By randomization all patients were divided into two groups: in the first group (control group), 28 patients underwent standard total thyroidectomy, in the second group (ICG group) 30 patients underwent NIR-assisted total thyroidectomy with ICG angiography.

The indications for surgery were following: 1) thyroid cancer; 2) multinodular goiter 3) Graves disease.

Parathyroid autofluorescence was detected using a near infrared/indocyanine green endoscopic system (Karl Storz, Tuttlingen, Germany). The system comprises a high-end full high-definition camera system (H3-Z 3-Chip Full HD camera, Karl Storz;) connected to a 10-mm 0-degree indocyanine green laparoscope (Hopkins™ II, Karl Storz).

ICG angiography were applied during the surgical procedure for all participants of the first group. General anesthesia with endotracheal intubation was administered to all patients. A 4 to 5 cm length Kocher transverse collar incision, was made 1 cm below the cricoid cartilage. The strap muscles were divided in the midline along the entire length until the thyroid gland was exposed. The sternohyoid muscles were separated from the underlying sternothyroid muscle by dissection until the internal jugular vein and nerves are identified.

The inferior thyroid vessels were dissected and divided as close to the surface of the thyroid gland as possible to minimize devascularization of the parathyroids or injury to the recurrent laryngeal nerves.

ICG preparation was injected intravenously by the anesthesiologist with a standard dose of 15 mg. The parathyroid glands took up the dye within 2 minutes and remained fluorescent up to 15 minutes. After injection ICG, the video was recording by the assistant of surgeon in real time.

In the ICG angiography, the parathyroid fluorescence intensity (FI) depends on the amount of ICG took up by the parathyroid. The mechanism for the parathyroid to take up the dye should be related to the abundant blood supply of endocrine organs. Thereby, FI of the parathyroid reflects vascularization of the parathyroid. In ICG angiography applications, the different grades of grey can be applied as the standard of different levels of the parathyroid function. The parathyroid glands were scored from score 0 to score 2 according to the FI after ICG angiography. Score 0, score 1 and score 2 represents weak FI, moderate FI and strong FI respectively. For the parathyroid glands which were visually evaluated as well vascularized, but were valued as devascularized in ICG angiography, the surgeons will conduct the parathyroid autotransplantation.

Serum calcium and parathyroid hormone (PTH) levels were compared between the two groups of patients in 1, 3 -10 days after surgery and then 1, 3, 6 months later.

Results and discussion. Patient demographics were similar between both groups. No differences existed in comorbidities, including cardiac, pulmonary, vascular, or renal disease (Table 1). In the first group, on based of a visual assessment of the PG, autotransplantation the PG were conduct in only 4 cases (in 3 cases - one gland, in one case - 2 glands). In the second group, autotransplantation was performed in 11 patients (in 8 cases - one gland, in 2 cases - two, in one case - 3).

Hypocalcaemia (calcium level below 200 mmol/l) was observed in either group. The transient postoperative hypocalcemia was observed in 5 patients of the control group (17,86 %) and in the 2 patients of ICG group (6,67 %) on 5-10 postoperative days. There was no statistical difference in calcium or PTH levels between the groups on POD 30 (Table 2). But in the first group 1 patient at 3 months after surgery had hypoparathyroidism. Two patients in the control group experienced typical symptoms of hypocalcaemia but had PTH levels in the normal range on POD 30, without calcium supplementation. One had a calcium level of 2.05 mmol/l, PTH level of 3.7 pmol/l and mild finger paraesthesia, which rapidly improved after oral calcium supplementation (dose 1 g). The other patient also experienced finger paraesthesia, with calcium and PTH values of 2.29 mmol/l and 5.2 pmol/l respectively. The symptoms improved a few minutes after oral calcium supplementation (1 g). For patients in the control group, standard oral supplementation kept calcium levels within normal limits; higher doses or additional active vitamin D were never needed.

Table 1. Demographic and Clinical Features of Patients

Demographic and Clinical Features of Patients		
	Control group (n=28)	ICG group (n=30)
Age (years)a	43.24 (12.15)	44.38 (11.22)
Gender ratio (M:F)	10:18	12:16
ASA score	1.88 (0.33)	1.87 (0.42)
Indication for surgery		
Multinodular goiter	23	19
Thyroid cancer	7	4
Graves disease	2	3
Duration of hospital stay (days)a	2.93 (1.47)	2.71 (1.32)

ASA = American Society of Anesthesiologists; F = female; M = male. Numerical values in parentheses are percentages or specifically indicated. aValues are mean (SD)

Table 2. Postoperative results

	Control group (n = 28)	ICG group (n = 30)	Difference b	P valued
Calcium (mmol/L)a				
POD 1	2.218 (0.011)	2.22 (0.013)	-0.0032 (-0.0132, 0.0071)	.562
POD 30	2.214 (0.026) c	2.332 (0.024)	-0.0046 (-0.0175, 0.0082)	.463
PTH (pmol/L)a				
POD 1	3.224 (1.281)	3.198 (1.267)	-0.01613 (-0.03972, 0.01213)	.529
POD 30	4.331 (1.291) c	4.317 (1.282)	-0.01714 (-0.04975, 0.01547)	.246

POD = postoperative day. aValues are mean (SD). bValues in parentheses are 95% confidence intervals.

cCalcium and parathyroid hormone (PTH) levels were significantly higher on POD 30 than POD 1 in the ICG and control groups (mean difference in calcium 0.0967 [95% CI 0.0924 to 0.1008] mmol/L, $P < .001$; mean difference in PTH 1.088 [0.984 to 1.192] pmol/L, $P < .001$). dPaired t test.

Thyroid and parathyroid surgery has become very safe during the last century [1-3]. However, hypoparathyroidism remains a current concern, with significant, 1-30% rates of post-thyroidectomy hypoparathyroidism [1,2]. There is currently no gold standard on how to detect and preserve parathyroid glands and their vascularization during thyroidectomy [5,6]. Both the blood supply and the localization of parathyroid glands are crucial factors for the preservation during surgery but anatomical variability in this area is high demanding great experience and flexibility in the surgeon. Some parathyroids receive their blood supply directly from the thyroid gland (8,2 %), which makes it very difficult to preserve [2].

New optical-based techniques, without radiation, have been developed to help detect parathyroid glands (in particular autofluorescence) and confirm their vascularization (in particular ICG angiography) [10,11]. The angiography imaging system is essential for a wide range of surgeries [8,10,11]. An initial objective of the study was to identify that ICG angiography has emerged as powerful platforms for predicting the function of the parathyroid immediately after thyroidectomy and at the same time, the fluorescence imaging system is fast becoming a key instrument in the thyroid and the parathyroid surgeries [12]. The combination of NIR-AF with ICG can highlight not only the anatomy, but also the vascularization and, consequently, functioning of the glands. In fact, injecting ICG at the end of the procedure allows verifying the vitality of PGs and can be considered a valid predic-

tor of postoperative calcium level as highlighted by different authors. In particular, Vidal Fortuny et al. highlighted that at least one well vascularized PG at the end of the surgical procedure is predictive of a normal postoperative PTH levels [3].

Data from several studies suggest that ICG administration may have some complications [13]. Recent work by researchers has established that some rare reactions like anaphylactic or urticarial reactions may occur. During the past 34 years, only 17 adverse reactions has been reported and no more information has become available on the ICG dye allergic reactions [14] What we know about ICG dye allergic reactions is largely based upon the fact that the ICG substance contains 5% of sodium iodine for solubility and the patients allergic to ICG were all iodine allergic and renal insufficient. But these reactions were reported to be 0.00167% and mostly occur in patients with history of allergy to iodides [14]. Accompanied with the anaesthesia team who are ready to treat allergic reactions, the ICG angiography possesses safety of a rather high degree.

With regard to autotransplantation of the parathyroid glands, on the one hand, what is considered ischemic PG requires replantation. But, on the other hand, replantation does not guarantee that it is accustomed to the new location and will function normally. Therefore, the best use of the system to ensure safe blood flow to the parathyroid gland is when dissecting the surrounding tissue. Therefore, ICG visualization not only of the identification of PG, but also for a more

reliable determination of the viability of the glands. This study has shown that intraoperative angiography with ICG is simple and reproducible. Although the laparoscopic imaging camera system is currently expensive, it produces high-quality images and can also be used in other surgical procedures, making the equipment more cost-effective.

Conclusion. Near-infrared fluorescent imaging with intraoperative parathyroid gland indocyanine green angiography is a safe and an easily repeatable method. This technique provides improved detecting and assessment of the perfusion of the PG. The need for autotransplantation of the PG can be determined more objectively using ICG imaging than simple visualization.

REFERENCES

1. Almquist M, Hallgrímsson P, Nordenstrom E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. // *World J Surg* 2014; 38: 2613–2620.
2. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. // *Br J Surg* 2014; 101: 307–320.
3. Vidal Fortuny J, Belfontali V, Sadowski SM, Karenovics W, Guigard S, Triponez F. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. // *Br J Surg*. 2016;103(5):537-543. doi:10.1002/bjs.10101
4. Jin H, Dong Q, He Z, Fan J, Liao K, Cui M. Application of a fluorescence imaging system with Indocyanine green to protect the parathyroid gland intraoperatively and to predict postoperative Parathyroidism. // *Adv Ther*. 2018;35:2167–2175. 22.
5. van den Bos J, van Kooten L, Engelen SME, Lubbers T, Stassen LPS, Bouvy ND. Feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for intraoperative identification of parathyroid glands during thyroid surgery. // *Head Neck* 2019;41:340–348.
6. Jin H, Fan J, Yang J, Liao K, He Z, Cui M. Application of indocyanine green in the parathyroid detection and protection: report of 3 cases.// *Am J Otolaryngol* 2019;40:323–330.
24. Alesina PF, Meier B, Hinrichs J, Mohmand W, Walz MK. Enhanced visualization of parathyroid glands during video-assisted neck surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2018;403:395–401.
7. Zaidi N, Bucak E, Yazici P, et al. The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. // *J Surg Oncol* 2016;113:775–778.
8. Suh YJ, Choi JY, Chai YJ, et al. Indocyanine green as a nearinfrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. // *Surg Endosc*. 2015;29: 2811-2817.
9. Fanaropoulou NM, Chorti A, Markakis M, Papaioannou M, Michalopoulos A, Papavramidis T. The use of indocyanine green in endocrine surgery of the neck: A systematic review. // *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(10): e14765.
10. Sanchez EQ, Chinnakotla S, Khan T, et al. Intraoperative imaging of pancreas transplant allografts using indocyanine green with laser fluorescence. // *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2008;21:258-260.
11. Tobis S, Knopf JK, Silvers CR, et al. Near infrared fluorescence imaging after intravenous Indocyanine green: Initial clinical

experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors. // *Urology*. 2012;79:958-964.

12. DeLong JC, Ward EP, Lwin TM, et al. Indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. // *Surgery*. 2018;163(2):388-392.

13. Boni L, David G, Mangano A, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. // *Surg Endosc*. 2015;29(7):2046-2055.

14. Perry D, Bharara M, Armstrong DG, Mills J. Intraoperative fluorescence vascular angiography: during tibial bypass. // *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(1):204-208.

SUMMARY

STUDY OF INTRAOPERATIVE INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY EFFECTIVENESS FOR IDENTIFICATION OF PARATHYROID GLANDS DURING TOTAL THYROIDECTOMY

¹Parfentiev R., ¹Grubnik V., ¹Grubnik V., ¹Bugridze Z.,
²Giushvili S., ²Beselia L.

¹Odessa National Medical University, Ukraine; ²Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Postoperative hypocalcemia is a common complication of thyroidectomy. This problem is most often associated with accidental devascularisation or excision of the parathyroid glands (PG).

Aim was study near-infrared fluorescent imaging with intraoperative parathyroid gland indocyanine green angiography to help identify and preserve parathyroid glands during total thyroidectomy in order to avoid postoperative hypocalcemia.

For period from 2017 to 2019 years, 58 patients in Odessa regional hospital were underwent total thyroidectomy. Indications for surgery were multinodular goiter (n=42), thyroid cancer (n=11) and Graves' disease (n=5). By randomization all patients were divided into two groups: in the first group, 28 patients underwent standard total thyroidectomy, in the second group 30 patients underwent near-infrared-assisted total thyroidectomy with indocyanine green (ICG) angiography. Parathyroid autofluorescence was detected using a near infrared/indocyanine green endoscopic system (Karl Storz, Germany). Serum calcium and parathyroid hormone levels were compared between the two groups of patients in 1, 7 -15 days after surgery and then 3, 6 months later.

In the first group, on based of a visual assessment of the PG, autotransplantation the PG were conduct in only 4 cases (in 3 cases - one gland, in one case - 2 glands). In the second group, autotransplantation was performed in 11 patients (in 8 cases - one gland, in 2 cases - two, in one case - 3). The transient postoperative hypocalcemia was observed in 5 patients of the first group (17,86%) and in the 2 patients of second group (6,67%) on 5-10 postoperative days. In the first group 1 patient at 3 months after surgery had permanent hypocalcemia.

Near-infrared fluorescent imaging with intraoperative parathyroid gland indocyanine green angiography is a safe and an easily repeatable method. This technique provides improved detecting and assessment of the perfusion of the PG. The need for autotransplantation of the PG can be determined more objectively using ICG imaging than simple visualization.

Keywords: Total thyroidectomy, parathyroid glands, ICG angiography.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ АНГИОГРАФИИ С ИНДОЦИАНИНОМ ЗЕЛЕНЫМ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ПАРАЦИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ВО ВРЕМЯ ТОТАЛЬНОЙ ТИРЕОИД-ЭКТОМИИ

¹Парфентьев Р.С., ¹Грубник В.В., ¹Грубник В.В.,
¹Бугридзе З.Д., ²Гиуашвили Ш.Т., ²Беселия Л.Ф.

¹Одесский национальный медицинский университет, Украина; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Послеоперационная гипокальциемия - частое осложнение тиреоидэктомии. Эта проблема чаще связана со случайной деваскуляризацией или удалением паращитовидных желез (ПЖ).

Целью исследования явилось определение флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне с помощью интраоперационной ангиографии паращитовидных желез с индоцианиновым зеленым для идентификации и сохранения паращитовидных желез при тотальной тиреоидэктомии и исключения послеоперационной гипокальциемии.

За период с 2017 по 2019 гг. 58 пациентам Одесской областной больницы выполнена тотальная тиреоидэктомия. Показаниями к операции были многоузловой зоб (n=42), рак щитовидной железы (n=11) и болезнь Грейвса (n=5). Путем рандомизации все пациенты разделены на две группы: в первой группе 28 пациентам выполнена стандартная тотальная тиреоидэктомия, во второй группе 30 пациентам выполнена тотальная тиреоидэктомия с применением флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне и введением индоцианинового зеленого. Аутофлуоресценцию паращитовидных желез определяли с помощью эндоскопической системы ближнего инфракрасного диапазона/индоцианинового зеленого (Karl Storz, Германия). Уровни сывороточного кальция и паратиреоидного гормона сравнивали между двумя группами пациентов спустя 1, 7-15 дней после операции, а затем спустя 3 и 6 месяцев.

В первой группе на основании визуальной оценки ПЖ аутоотрансплантация проведена в 4 случаях (в 3 случаях - одна железа, в одном случае - 2 железы). Во второй группе аутоотрансплантация выполнена 11 пациентам (в 8 случаях - одна железа, в 2 случаях - две, в одном случае - 3). Временная послеоперационная гипокальциемия наблюдалась у 5 (17,86%) пациентов первой группы и у 2 (6,67%) пациентов второй группы спустя 5-10 дней после операции. В первой группе у 1 пациента спустя 3 месяца после операции развилась перманентная гипокальциемия.

Флуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне с помощью интраоперационной ангиографии паращитовидных желез с введением индоцианина зеленого является безопасным и легко воспроизводимым методом. Данный метод обеспечивает улучшенное обнаружение и оценку перфузии ПЖ. Необходимость аутоотрансплантации ПЖ может быть определена более объективно с помощью визуализации индоцианином зеленым, чем простой визуализацией.

რეზიუმე

ტოტალური თირეოიდექტომიის დროს პარათირეოიდული ჯირკვლების იდენტიფიკაციის მიზნით წარმოებული ანგიოგრაფიის ეფექტურობა

¹რ.პარფენტეივი, ¹ვ.გრუბნიკი, ¹ვ.გრუბნიკი, ¹ზ.ბუგრძიძე,
²შ.გიუაშვილი, ²ლ.ბესელია

¹ოდესის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; ²თბილისის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თირეოიდექტომიის დროს ინტრაოპერაციულად ახლო-ინფრაწითელ დიაპაზონში ფლუორესცენცია (ICG) ანგიოგრაფიის დახმარებით პარათირეოიდული ჯირკვლების იდენტიფიცირება ოპერაციის შემდგომი ჰიპოკალციემიის თავიდან აცილების მიზნით.

2017-2019 წწ. ოდესის საოლქო საავადმყოფოში ჩატარებული იყო 58 ტოტალური თირეოიდექტომია. ოპერაციის ჩვენებას წარმოადგენდა: 42 პაციენტთან - მრავალკვანძოვანი ჩიყვი, 11 - ფარისებრი ჭირკვლის კიბო და 5 - გრეივსის დაავადება. პაციენტების რანდომიზირების შემდგომ გამოყოფილი იყო ორი ჯგუფი: I ჯგუფის პაციენტებს (n=28) ჩატარდა სტანდარტული ტოტალური თირეოიდექტომია და II ჯგუფის პაციენტებს (n=30) - ტოტალური თირეოიდექტომია NIR ფლუორესცენციით და ICG ანგიოგრაფიის დახმარებით. პარათირეოიდული ჭირკვლების აუტოფლუორესცენცია ჩატარდა ახლო-ინფრაწითელი იოდიცინ მწვანის ენდოსკოპური სისტემის (Karl Storz, Germany) გამოყენებით. ორივე ჯგუფის პაციენტებში ოპერაციიდან 1, 7-15 დღეს და შემდგომ 3 და 6 თვეში მოხდა კალციუმის და პარათირეოიდული ჰორმონის განსახილველი სისხლში.

I ჯგუფში პარათირეოიდული ჯირკვლის ვიზუალური დაკვირვების შედეგად პარათირეოიდული ჯირკვლის აუტოტრანსპლანტაცია შესრულდა 4 შემთხვევაში (3 შემთხვევაში - 1 ჯირკვალი და 1 შემთხვევაში - 2 ჯირკვალი). II ჯგუფში პარათირეოიდული ჯირკვლების აუტოტრანსპლანტაცია მოხდა 11 პაციენტთან (8 შემთხვევაში - 1 ჯირკვალი, 2 შემთხვევაში - 2, 1 შემთხვევაში - 3). ოპერაციიდან 5-10 დღის შემდეგ I ჯგუფის პაციენტებთან გარდამავალი ჰიპოკალციემია გამოვლინდა 5 (17,86%) შემთხვევაში, ხოლო II ჯგუფში 2 (6,67%) პაციენტთან. I ჯგუფში ოპერაციიდან 3 თვის შემდეგ 1 პაციენტს აღენიშნა პერმანენტული ჰიპოკალციემია.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ინტრაოპერაციულად წარმოებული NIR ფლუორესცენცია პარათირეოიდული ჯირკვლების ICG ანგიოგრაფიით არის უსაფრთხო და ადვილად შესასრულებელი პროცედურა. აღნიშნული მეთოდი უზრუნველყოფს პარათირეოიდული ჯირკვლის იდენტიფიცირებას და მისი პერფუზიის ადეკვატურ შეფასებას. პარათირეოიდული ჯირკვლების აუტოტრანსპლანტაციის შემთხვევაში ICG ჩვენებით მისი ვიზუალიზაცია განიხილება მეტად ობიექტურად, ვიდრე მარტივი ვიზუალიზაცია.

SEARCH FOR NEW CRITERIA AMONG THE BLOOD HEMOGRAM INDICES TO ASSESS THE CONDITION OF PATIENTS WITH CHRONIC WOUNDS AND EFFICACY OF THEIR TREATMENT

¹Kasrashvili H., ²Ksonz I., ¹Hiulmamedov P., ¹Sliusarev O., ¹Raksha-Sliusareva O.

¹Donetsk National Medical University MOH of Ukraine, Lyman;

²Ukrainian Medical Stomatological Academy MOH of Ukraine, Poltava, Ukraine

Chronic wounds (CW) represent a serious global health care problem. The prevalence of lower extremities trophic ulcers in civilized countries is 4-5 patients per 1000 population. There is a steady tendency in this group of patients to increase [12]. A timely clarification of the CW causes is necessary to accelerate wound healing and prevent further complications. All traditional methods of treatment and diagnosis of such wounds do not allow achieving optimal results.

Therefore, there is a need to develop diagnostic and therapeutic innovations in treatment of chronic wounds [16].

Pathophysiology of wounds that do not heal for a long time is complicated and diverse, but they all have the only feature in common: it is a long course of inflammation. CW are characterized by increased activity of tissue enzymes that destroy the matrix, impaired vascularization and reduced ability of tissues to regenerate due to activation of tissue proinflammatory cytokines. Due to these factors, plastic closure of chronic wounds, as a rule, results in implants lysis [1].

To date, the main criterion for diagnosing the course of wound healing is the clinical characteristics of the wound process (general condition of the patient, signs of perifocal inflammation, necrosis, presence of granulations, wound contraction, marginal epithelialization), supplemented by various instrumental and laboratory study methods (general blood test (number of leukocytes, percentage of cellular elements in the leukocyte formula, ESR), biochemical, microbiological and cytological examination), most of which are unsuitable for dynamic monitoring of the wound process, do not permit to clearly establish the stage of the wound process and are frequently subjective [5].

Predictors are necessary prognostic elements of the condition and monitoring of physiological and pathological processes in the body. Their determination and selection are important for assessing the state of immunity in various pathologies and, in particular, for monitoring the course of the disease and the efficacy of chronic wounds treatment, in the development and healing of which immunopathogenetic mechanisms play a significant role.

Donetsk region is an old industrial region with multibranch industry, whose activities have led and is leading to accumulation of large amounts of toxic industrial waste, including xenobiotics [2]. The region's territory is subject to constant exposure to low-intensity ionizing radiation. [13, 7].

Aggression of the Russian Federation has been going on in the region since 2014, which has led to the partial occupation of the region's territory, significant destruction of the infrastructure in Donbass, deepening environmental and economic crisis [3]. To deter Russian aggression in the region, Joint Forces Operations (JFO) are being carried out, i. e. military operations.

Under these conditions, the psychoneuroimmune system and its compartment - the immune system is subjected to significant and prolonged versatile stress, which can lead to disruption of its adaptation. In this regard, there is a need to study the features of the immune system's status in patients with CW living in the Donetsk region during the period of JFO and to identify the predictors of changes in the immune system and assess the efficacy of treatment regimens.

The purpose of the work was to establish the features of the immune system in patients with CW living in the Donetsk region, to determine the predictors (parameters) of monitoring and treatment efficacy.

Material and methods. The total of 75 patients aged 21 to 92 years with CW of various etiologies were examined before and after treatment, at the in-patient department of Kramatorsk city hospital No. 3. Among patients there were 36 (48.0%) men and 39 (52.0%) women, with mean age of 60.5±1.7 years. Treatment of patients with CW was performed according to standard approaches, with additional local application of local negative pressure and hyaluronic acid. The hyaluronic acid preparation was injected into the perifocal area of ulcers (at a distance of 1 cm from the edges and deep under the skin, into subcutaneous fat), 6 and 3 days before surgery and intraoperatively. At the same time therapy of wounds with negative pressure was applied. Before and after treatment, the content of hemoglobin, erythrocytes, peripheral blood leukocytes and the relative content of peripheral blood leukogram elements were determined using conventional methods [4,6]. The obtained results were expressed in absolute numbers (g/l) and compared to the norm for a relatively healthy population [8,10].

Cytomorphological changes in the blood hemogram were analyzed by the total number of cell disintegrations, the content of giant platelets as a sign of increased lipid peroxidation, the percentage of cytomorphologically altered cells in individual leukocyte pools [15,17,19]. Changes in the cytomorphology of such major pools of leukocytes as neutrophilic leukocytes (microphages) and lymphocytes were studied. In the study of neutrophils' cytomorphological changes, the content of microphages with fragmented (FN), hypo (HN) - and hypersegmented (HrN) nucleus, the number of cells with ruptures in the cytoplasmic membrane and swelling of the nucleus (SN), with villous chromatin in the nucleus, cells with toxic cytoplasmic granularity (TG), neutrophil adhesion (NA) content were determined. When studying the cytomorphological changes of lymphocytes, the number of Botkin-Gumprecht decays, the content of aberrant lymphocytes (AbL), lymphocytes shaped as a mirror with a handle (MHL), young forms of lymphocytes (YFL), villous lymphocytes (VL), elongated lymphocytes (EL), spindle-shaped lymphocytes (SpL) and Ridder's lymphocytes (RL), cells with a bean-shaped nucleus (BShN) and a dry leaf shaped nucleus (DLN), plasmacytes (PIC), as well as large granular lymphocytes (LGL) were determined. In the analysis of cytomorphological changes of leukocytes and lymphocytes, their number per 100 cells of a particular pool was taken into account.

The obtained results were expressed as a percentage (%) and compared to the norm for a relatively healthy population [8]. The latent immunocompromise was determined by the indices of functionally capable and atypical lymphocytes [11,14]. Examination of blood smears was performed using an immersion trinocular MICROmed XS-4130 microscope on the basis of Donetsk National Medical University of the MOH of Ukraine (Kramatorsk). The obtained results were processed by methods of variation statistics and rank correlation using PCL. Statistica Windows software and a package of appropriate measurement software were used.

Results and discussion. Hemogram examination showed that red blood cells indices remained almost unchanged before and after the chronic wound treatment. The mean content of hemoglobin in patients with CW before treatment was 108.7 ± 6.7 g/l and was reliably lower than the regional norm (RN) – 138.10 ± 3.00 g/l ($P < 0.05$). In the dynamics of the study, the hemoglobin content had a slight tendency to decrease and averaged 106 ± 7.9 g/l. In all patients before and after treatment, a decrease in hemoglobin was determined in the range of 25 – 35%.

The content of erythrocytes before treatment in patients with CW was 3.85 ± 0.36 T/l and had no significant differences from the RN indices – 4.30 ± 0.06 T/l ($P > 0.05$). After treatment, this figure in patients with CW did not change and was 3.9 ± 0.3 T/l. Hemogram studies showed that red blood cells remained almost unchanged before and after treatment of the chronic wound, and indices such as hemoglobin and erythrocytes could not be predictors for monitoring the condition of patients with CW.

The performed studies of immunity indices by methods of level I testified to their features in patients with CW and to considerable and natural change in the course of treatment.

Fig. 1 shows data on the content of leukocytes, neutrophils and peripheral wound lymphocytes in patients with CW before and after treatment.

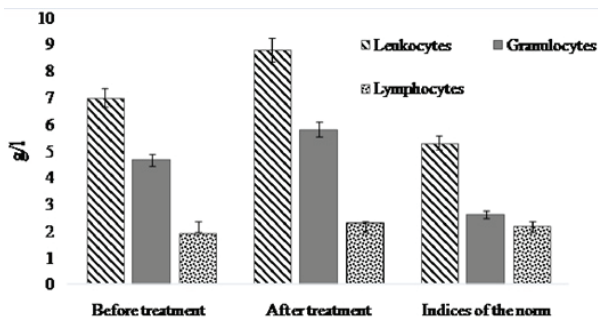


Fig. 1. Content of leukocytes, granulocytes and lymphocytes of the peripheral wound in patients with CW before and after treatment

As it can be seen from the above data, the content of leukocytes tended to increase compared to normal. At the same time in 57.1% of patients increase in the content of leukocytes was registered, and in 14.2% - their decrease. The mean content of leukocytes in CW before treatment was 7.0 ± 1.6 g/l and was significantly, but not reliably higher than the RN indices – 5.3 ± 0.1 g/l ($P > 0.05$). After treatment, the content of leukocytes in patients significantly, but not reliably, increased compared to the baseline and made 8.8 ± 1.3 , but was significantly and reliably higher than the RN ($P < 0.05$).

The results obtained showed an increase in the content of leukocytes mainly due to granulocytes. Their total content significantly exceeded the RN values before treatment and increased even more after it.

Fig. 2. shows data on changes in the content of granulocyte populations in patients with CW before and after treatment.

Metamyelocytes were registered in 14.2% of patients at the beginning of the treatment. The summarized content of neutrophilic granulocytes increased in total in 71.4% of patients with CW.

The content of stab neutrophils before treatment was 0.3 ± 0.06 g/l and was probably increased compared to RN – 0.12 ± 0.01 g/l ($P < 0.05$). After treatment, the content of stab neutrophils decreased slightly, but remained more than twice and reliably higher than the RN indices and was 0.25 ± 0.1 g/l ($P < 0.05$). The

dynamics of the segmented neutrophils content was slightly different from that of stab neutrophils. Before treatment, the content of segmented neutrophils was elevated in 42.8% of patients. The mean content of segmented neutrophils in patients with CW was 4.2 ± 1.14 g/l with almost twice lower RN – 2.62 ± 0.06 g/l ($P > 0.05$).

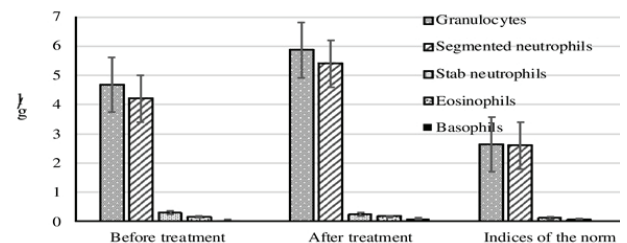


Fig. 2. The content of stab neutrophils, segmented neutrophils, eosinophils and basophils in patients with CW before and after treatment

After treatment, an increase in the segmented neutrophils content was registered in 71.4% of patients. Their content increased even more and amounted to 5.4 ± 0.65 g/l. Significant differences in this index, compared to the original data, were not registered, but it was reliably higher than the RN ($P < 0.05$). The ratio of stab neutrophilocytes to segmented neutrophils before treatment was 1:14 and decreased after treatment as 1: 21.6 at a regional rate of 1:21. It was noteworthy that this index changed in this way in 100% of patients with high efficacy and did not change or increased in patients with unsatisfactory efficacy of treatment. That is, this factor was indicative for monitoring of patients with CW.

Before treatment, 28.6% of patients with CW had values of eosinophils that exceeded the RN. After treatment, the number of patients with CW who had elevated eosinophils decreased to 14.2%, i. e. reduced almost by half. The content of eosinophils before treatment was 0.17 ± 0.04 g/l and was significantly, but not reliably higher than the RN – 0.08 ± 0.01 g/l ($P > 0.05$). After therapy, the content of eosinophils did not change and was 0.16 ± 0.05 g/l.

Basophils, which are not frequently registered in the peripheral blood, were detected in small numbers in 28.6% of patients with CW before treatment. Their mean content was 0.01 ± 0.006 g/l. After treatment, basophils were detected in 71.4% of patients, and their content significantly and reliably increased to 0.06 ± 0.02 g/l, compared to the baseline ($P < 0.05$). Although the increase in basophil content usually indicates the activation of allergic processes, but in this case, given the process of CW healing, they rather play a role in regulating the permeability of the vascular wall and therefore increase in their content can be regarded as a positive predictor of treatment efficacy. But, unfortunately, these elements of nonspecific resistance are not detected constantly.

The content of leukogram elements associated with the system of immunocompetent cells cooperation underwent changes that permitted to identify them as selectable monitoring and efficacy predictors of CW treatment.

Fig. 3 presents the study results data on the content of monocytes, lymphocytes and natural killers (NK-cells) in the peripheral blood of patients with CW.

Before treatment, patients with CW had a significant tendency to increase the content of monocytes, which was 0.42 ± 0.31 g/l and was significantly, but not reliably, greater than the RN indices – 0.11 ± 0.01 g/l ($P > 0.05$). The content of monocytes increased in all examined patients, but exceeded the norm only

in 14.2%. Against the background of recovery, the percentage of persons with monocyte content that exceeded the norm increased to 42.9%. The mean content of monocytes after treatment increased significantly compared to the baseline and was 0.55 ± 0.1 g/l, but had no significant differences from the baseline. The content of monocytes after treatment was significantly and reliably higher than the RN. Unfortunately, monocytes, like basophils, are not a constant element of the leukogram, particularly in the study by means of level I immunological methods, although an increase in their content can be regarded as an indicative predictor of recovery in CW.

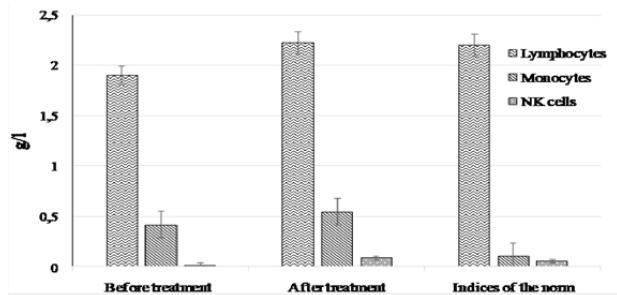


Fig. 3. Content of monocytes, lymphocytes, natural killers (NK) in patients with CW before and after treatment

Changes in the immune system were manifested by a tendency to decrease the content of lymphocytes in patients with CW. The mean content of lymphocytes in CW before treatment was 1.9 ± 0.13 g/l and was reliably lower than the RN indices – 2.2 ± 0.08 g/l ($P < 0.05$). A decrease in the content of lymphocytes compared to the lower limits of RN was registered in 28.6% in patients with CW.

Before treatment, taking into account the sum of young and dysfunctional cells in the pool of lymphocytes, latent immunocompromise was found in 85.7% of patients with CW. After treatment, 71.4% of patients had an increase in lymphocytes, in 42.8% this increase exceeded the RN, which indicated the activation of the immune system and was confirmed by the activation of monocytes that are part of the immunocompetent cells cooperation system. The mean content of lymphocytes amounted 2.23 ± 0.25 g/l, i. e. almost equalled to the RN indices. However, 57.14% of patients continued to have a latent immunocompromise, which requires further study and selection of adequate methods for correction of the immune system in these individuals. That is, indices such as lymphocyte content and latent immunocompromise respond more subtly and to changes in homeostasis and more clearly than other indices reflect the overall state of the immune system, which plays an important role in the pathogenesis of CW, and therefore they can be selected as predictors of monitoring the patients' condition and the efficacy of treatment in this pathology.

Before starting treatment, in 42.8% of patients natural killers (NK) were registered. Their content was insignificant and made 0.02 ± 0.009 g/l. These cells are not necessarily present in the peripheral blood, their mean content was reliably lower than the mean RN indices 0.6 ± 0.01 g/l. ($P < 0.05$). After treatment, NK were also detected in 42% of patients. Only 14.2% of those, in whom NKs were detected in the peripheral blood before treatment, they were registered after treatment. But the mean content of NK after therapy increased more than by 4 times and was 0.09 ± 0.009 g/l and reliably exceeded the baseline and the RN values ($P < 0.05$).

Changes in NK content fit perfectly to the picture of positive changes in activating the immune system and restoring control of the body's genetic homeostasis, but, unfortunately, these cells can not always be registered in immunological testing by level I methods and therefore their occurrence and increase in the process of monitoring can only be considered as indicative predictors of the positive dynamics in the CW patient's condition.

Conclusion. Thus, the studies performed have shown no sense in using of such elements of the hemogram as red blood cells as predictors of monitoring and treatment efficacy. As a result of the analysis on the features of changes in the content of other blood cells in patients with chronic wounds living in ecocrisis conditions during joint forces operations (JFO), the constant elements of the leukogram and their ratios were selected as predictors of monitoring and treatment efficacy.

Predictors of monitoring the status and efficacy of treatment in patients with chronic wounds can be the ratio of the stab and segmented neutrophils absolute content with increasing proportion of segmented neutrophils, and indicative predictors of monitoring and treatment efficacy in patients with CW – the occurrence and increase of basophilic granulocytes, monocytes and natural killers. The obtained results indicate the need to continue the search for predictors of monitoring the condition and efficacy of treatment in patients with chronic wounds at a more subtle level of cytomorphological studies of the peripheral blood leukogram elements.

REFERENCES

1. Барановский ЮГ, Ильченко ФН, Шаповалова ЕЮ. Применение дермальных фибробластов для ускорения регенерации хронических раневых дефектов кожи. // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2019;(5):110-16.
2. Выговская ДД, Выговский ДД, Пикулёва ТП, Ибраева ЮГ, Сидоренко АА. Анализ загрязнения окружающей среды от действия горнодобывающих предприятий на Донецко-Макеевский регион. // Вісті Донецького гірничого інституту. 2011;(1):50-7.
3. Денисов Н, Аверін Д, Ющук А, Єрмаков В, Улицький О, Бистров П, та ін. Оцінка екологічної шкоди та пріоритети відновлення довкілля на сході України. Київ: ВАІТЕ; 2017. 88.
4. Долгов ВВ. Клиническая лабораторная диагностика. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 808 с.
5. Желіба МД, Бурковський МІ, Чорнопищук РМ. Індекс лейкоцитарної активності як діагностичний критерій для оцінки перебігу гнійних ран. // Харківська хірургічна школа. 2015;(2):25-31.
6. Луцик БД, Лаповець ЛС, Лебедь ГБ, Акімова ВМ, Мішунін ІФ. Клінічна лабораторна діагностика: навч. посіб. 2-е вид. Луцик БД, редактор. Київ: ВСВ «Медицина»; 2018. 288.
7. Ракша-Слюсарєва ОА. До питання про забруднення продуктів харчування радіонуклідами в Донецькому регіоні. // Вісник ДонГУЕТ, 2004;(4):27-33.
8. Ракша-Слюсарєва ОА, Слюсарєв ОА. Екоімунологічні особливості умовно здорових мешканців Донецького регіону в динаміці моніторингу після аварії на ЧАЕС. // Донецький вісник Наукового товариства ім. Шевченка. 2006;14:102-12.
9. Ракша-Слюсарєва ОА, Слюсарєв ОА, Боєва СС. Цитоморфологічні особливості лейкоцитів у спортсменів та їх корекція. In: «Science and society»: The 10th International conference; 2019 March 15; Hamilton, Canada. Hamilton: Accent Graphics Communications & Publishing; 2019. p. 322-30.

10. Ракша-Слюсарева ОА, Слюсарев ОА, Боева СС, Серих НО, Стрижак НВ. Особенности морфологии показателей системы крови та иммунитета в умовно здорового населения Донецкого региона под час проведения ООС. // В: Проблемы та перспективи розвитку сучасної науки в країнах Європи та Азії. Матеріали XXXII міжнародної науково-практичної інтернет-конференції; 2020 листоп. 30; Переяслав, Україна. Переяслав; 2020. с. 11-14.
11. Ракша-Слюсарева ОА, Слюсарев ОА, Трихліб ВІ, Тарасова ІА, Алексеєнко ВВ. Порівняльний аналіз показників системи імунітету у хворих на інфекційні хвороби системи дихання. // Актуальна інфектологія. 2019;7(5):259-263. DOI: 10.22141/2312-413x.7.5.2019.183705
12. Солуянов МЮ, Шумков ОА, Смагин МА, Нимаев ВВ. Применение метода ультразвуковой кавитации в комбинированном лечении трофических язв нижних конечностей на фоне хронической венозной недостаточности. // Политравма. 2019;(3):16-20.
13. Стефанишин ОО, Гарасимів ТГ, Мах ВВ. Радіаційне забруднення на території України. // Ecological Safety and Balanced Use of Resources. 2017;(1):18-23.
14. Ткачук СІ, Трихліб ВІ, Слюсарев ОА, Ракша-Слюсарева ОА. Вивчення стану системи імунітету військовослужбовців, хворих на ГРЗ під час АТО за показниками цитоморфологічних досліджень. // Інфекційні хвороби. 2017;(1):35-41. DOI: 10.11603/1681-2727.2017. 1.7769
15. Chabot-Richards DS, Foucar K. Does morphology matter in 2017? An approach to morphologic clues in non-neoplastic blood and bone marrow disorders. // Int J Lab Hem. 2017;39 Suppl 1:23-30.
16. Naalboom M. Chronic Wounds: Innovations in Diagnostics and Therapeutics. // Curr Med Chem. 2018;25(41):5772-81. doi: 10.2174/0929867324666170710120556.
17. Palmer L, Briggs C, Mcfadden S, Zini G, Burthem J, Rozenberg G, et al. ICSH recommendation for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. // Int. Lab. Hem. 2015;37:287-303.
18. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. // Int J Mol Sci. 2016 Dec 11;17(12):2085. doi: 10.3390/ijms17122085.

SUMMARY

SEARCH FOR NEW CRITERIA AMONG THE BLOOD HEMOGRAM INDICES TO ASSESS THE CONDITION OF PATIENTS WITH CHRONIC WOUNDS AND EFFICACY OF THEIR TREATMENT

¹Kasrashvili H., ²Ksonz I., ¹Hiulmamedov P., ¹Sliusarev O., ¹Raksha-Sliusareva O.

¹Donetsk National Medical University MOH of Ukraine, Lyman; ²Ukrainian Medical Stomatological Academy MOH of Ukraine, Poltava, Ukraine

In order to identify the predictors for improving the monitoring and efficacy of treating patients with chronic wounds, a study was performed in 75 patients aged 21 to 92 years with chronic wounds of various etiology and living in an ecocrisis region during joint forces operations (JFO) in the dynamics of treatment. Studies have shown that predictors of monitoring the status and efficacy of treatment in patients with chronic wounds can be the ratio of the absolute content of stab and segmented neutrophils, lymphocytes and latent immunocompromise, and

as indicative indices of recovery and treatment efficacy the content of basophilic granulocytes, monocytes and natural killers was selected.

The obtained results indicate the need to continue the search for predictors of monitoring the condition and efficacy of treatment in patients with chronic wounds at a more subtle level of cytomorphological studies of the peripheral blood leukogram elements.

Keywords: chronic wounds, immunity, immunological parameters, predictors, treatment efficacy.

РЕЗЮМЕ

ПОИСК НОВЫХ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ РАНАМИ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ГЕМОГРАММЫ КРОВИ

¹Касрашвили Г.Г., ²Ксенз И.В., ¹Гюльмамедов П.Ф., ¹Слюсарев А.А., ¹Ракша-Слюсарева Е.А.

¹Донецкий национальный медицинский университет МОЗ Украины, Лыман; ²Украинская медицинская стоматологическая академия МОЗ Украины, Полтава, Украина

С целью выбора предикторов для улучшения мониторинга состояния и эффективности лечения пациентов с хроническими ранами различной этиологии проведено исследование 75 пациентов в возрасте от 21 до 92 лет, проживающих в зоне экокризисного района.

Результаты проведенных исследований показали, что предикторами мониторинга состояния и эффективности лечения больных с хроническими ранами являются соотношение абсолютного содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, содержание лимфоцитов и скрытая недостаточность системы иммунитета, а в качестве ориентировочных показателей выздоровления и эффективности лечения - содержание базофильных гранулоцитов, моноцитов и естественных киллеров.

Полученные результаты указывают на необходимость продолжения поиска предикторов мониторинга состояния и эффективности лечения больных с хроническими ранами на более тонком уровне цитоморфологических исследований элементов лейкограммы периферической крови.

რეზიუმე

ქრონიკული ჭრილობებით დაავადებულთა მკურნალობის მდგომარეობისა და ეფექტურობის შეფასების ახალი კრიტერიუმების ძიება სისხლის ჰემოგრამის მაჩვენებლების მიხედვით

¹გ. ქასრაშვილი, ²ი.ქსონიზი, ¹ფ. გიულამამედოვი, ¹ა. სლუსარევი, ¹ე. რაკშა-სლუსარევი

¹დონეცკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტრო, ლიმანი; ²უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტრო, პოლტავა, უკრაინა

სხვადასხვა ეტიოლოგიის ქრონიკული ჭრილობებით დაავადებულთა მდგომარეობის მონიტორინგისა და მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირების

ასარჩევად ჩატარდა ეკოკრიზისულ ზონაში მცხოვრებთა და ერთობლივი ძალების ოპერაციის ჩატარების დროს (დონეცკის ოლქის ოკუპაცია, რუსეთის მიერ) 21-დან 92 წლამდე ასაკის 75 პაციენტის კვლევა მკურნალობის დინამიკაში.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ქრონიკული ჭრილობებით დაავადებულთა მდგომარეობისა და მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგის პრედიქტორებს წარმოადგენენ სეგმენტბირთვიანი ნეიტროფილებისა და ჩხირბირთვიანი ნეიტროფილების აბსოლუტური შემცველობის თანაფარდობა, ლიმფო-

ციტების შემცველობა და იმუნური სისტემის ლატენტური უკმარისობა, ხოლო ადვანსისა და მკურნალობის ეფექტურობის ინდიკატორებს - ბაზოფილური გრანულოციტების, მონოციტებისა და ბუნებრივი კილელების უჯრედების შემცველობა. მიღებული შედეგები მიუთითებს ქრონიკული ჭრილობებით დაავადებულთა მდგომარეობის და მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგის პროგნოზირების ძიების აუცილებლობაზე პერიფერიული სისხლის ლეიკოგრამის ელემენტების ციტომორფოლოგიური კვლევების უფრო დახვეწილ დონეზე.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ, ВЫЗВАННЫХ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР)

Квасницкий Н.В.

*Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Научный отдел малоинвазивной хирургии, Киев, Украина*

В арсенале современной медицины нет достаточно эффективных, универсальных и безопасных методов лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. Полного выздоровления не гарантирует ни один из существующих методов консервативного или оперативного лечения [1-3]. Нет ни универсального терапевтического лечения, ни универсального хирургического вмешательства, которое могло бы обеспечить стойкое нивелирование симптомов неспецифической боли в спине [1,2,4]. Отсутствуют единый клинический подход и определенная последовательность применения медикаментозных и немедикаментозных методов лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. Основная проблема адекватного лечения как острой, так и хронической боли в нижней части спины и корешкового синдрома состоит в противоречивой информации относительно клинических преимуществ различных медицинских препаратов и методик, а также разного рода оперативных вмешательств, нет общей концепции лечения таких пациентов, и отсутствует преемственность в работе врачей разных специальностей. Лечение боли в спине занимаются терапевты, семейные врачи, нейрохирурги, неврологи, ревматологи, ортопеды, реабилитологи, физиотерапевты [5]. Каждый из названных специалистов неизбежно отстаивает свой подход и свои лечебные принципы. Подходы к лечению боли в спине у представителей разных специальностей, разных научных школ часто отличаются, нередко существенно. Одни врачи основывают лечение на комплексной фармакотерапии и рекомендуют комбинацию анальгетиков, миорелаксантов, сосудистых препаратов и витаминов группы В. Другие специалисты делают акцент на диагностике, сразу направляя пациентов на рентгенографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, на консультацию к различным специалистам, надеясь получить информацию, «ключ» к выбору наилучшей терапии. Третьи убеждены, что таким пациентам поможет исключительно активное использование мануальной терапии, акупунктуры, физиотерапевтических процедур.

Что касается врачей хирургического профиля, они конечно, за различные оперативные вмешательства – от рутинных блокад до открытых оперативных вмешательств.

Для успешного лечения боли в спине необходимо определить ее патогенез, патоморфологические изменения, которые являются источником этой боли [6,7]. Только после определения источников боли и возможных механизмов ее развития, возможно адекватно помочь пациенту. Именно такие подходы определяют методы лечения, а не специальность врача, поскольку в наших условиях часто пациент, определившись с врачом, сам же и определяет метод своего лечения, так как при отсутствии комплексного, мультидисциплинарного подхода конкретный врач предлагает методики лечения, которыми он владеет.

Выделяем два общих вектора в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника – консервативный и хирургический. Существенным недостатком консервативного метода является отсутствие прямого воздействия на патологический субстрат, что снижает эффективность такого лечения и способствует хроническому протеканию заболевания. Хирургические вмешательства компенсируют этот недостаток, однако несет в себе риск послеоперационных осложнений, рецидивов заболевания и необходимость повторных вмешательств, ухудшения течения заболевания и даже инвалидности [8-12]. Главное в выборе методики лечения находится в плоскости патогенеза развития конкретных клинических проявлений заболевания и в соотношении клинических проявлений с патоморфологическими изменениями в позвоночнике, этапности такого лечения.

В исследовании применялись методы: библиосемантический, сравнительный, системный анализ. Проведен анализ ранних и отдаленных результатов лечения разными методиками (от классического консервативного до хирургического) различными авторами, использован собственный опыт автора, как хирургического, так и консервативного лечения пациентов (более 1000) с дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника.

Результаты и обсуждение. Общие принципы лечения неизменны: поскольку дегенеративные поражения позвоночника провоцируются статодинамическими перегрузками, наиболее важное в остром периоде заболевания – снятие перегрузок, физическое спокойствие. Для большинства пациентов постельный режим не требуется, а при наличии радикулитных симптомов, постельного режима можно придерживаться 2-4 дня – лежание на жёстком/полужёстком матрасе, ограничение двигательной активности, поскольку чрезмерные движения провоцируют травматизм, отек нервных, соединительнотканых образований позвоночника. Необходимо временно ограничить поднятие груза, длительное сидение, резкие наклоны и повороты туловища. Корсет можно применять только в наиболее остром периоде заболевания. В тоже время необходима стимуляция мышц позвоночника, что обеспечивает защитную фиксацию пораженного позвоночного сегмента. Блокада болевых импульсов необходима на всех стадиях заболевания. Вместе с тем, умеренная болевая патологическая импульсация является источником сигналов для осуществления защитных и компенсаторных реакций. Таким образом, в каждом конкретном случае необходимо комбинировать физическое спокойствие, анальгетики и двигательную активность в соответствующих саногенных пропорциях.

Лечебно-физкультурный комплекс способствует укреплению мышц, улучшению крово-, лимфообращения и формированию компенсаторно-приспособительных механизмов равновесия в пораженном позвоночно-двигательном сегменте, что свидетельствует о патогенетичности такого лечения. Главная цель лечебной физкультуры у пациентов, которые страдают от проявлений остеохондроза позвоночника, состоит в создании мышечного корсета, нормализации тонуса мышц спины и увеличении подвижности сегментов позвоночника [13], тогда как мануальная терапия – способ влияния на межпозвоночные суставы, способ восстановления суставной подвижности (**посредством** механического действия). А при традиционной терапии (лечение растяжением) ремиссия достигается благодаря деблокированию межпозвоночного сустава (восстановление нормального положения менискоида), а также благодаря увеличению межпозвоночных отверстий, увеличению межпозвоночного пространства для диска и рефлекторному механизму (механорецепторы дисков, суставов, связок, мышц). Растяжения проводят на горизонтальной или наклонной поверхности, в воде, применяя ручную тракцию. Бальнео-физиотерапия – физические средства лечения плюс бальнеологические (грязе-, водолечение - радоновые и сероводородные ванны) – тепловые, механические (вибрационные ванны), лазерные, электрические, ультразвуковые, барические. Физиотерапевтические методы уменьшают воспалительную реакцию, снимают спазм сосудов и напряжение мышц, улучшают кровообращение, ослабляют боль. Доказана их низкая эффективность [14].

В литературе широко обсуждаются различные методы терапии неспецифической боли в спине, содержащие рекомендации двигательного режима, медикаментозную, локальную, физио-, мануальную терапию и хирургическое лечение при неуспешной всей предыдущей терапии [15,16]. Применяют, в основном, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ненаркотические анальгетики и миорелаксанты [17,18]. Наиболее правильным в дебюте терапии неспецифической боли в спине и люмбагоиалгии

следует считать назначение НПВП в полной терапевтической дозе на протяжении не менее 10–14 дней.

Не вызывает сомнений, что НПВП являются наиболее эффективными для снятия поясничной боли. Основным недостатком НПВП, который снижает их терапевтические преимущества, является опасность развития эрозий, кровотечений и даже перфораций верхних отделов желудочно-кишечного тракта (НПВП-гастропатия). Риск развития таких осложнений у лиц, которые принимают НПВП, в 4 раза выше в сравнении с популяцией [9,10]. Согласно рекомендациям Национального института исследований Министерства здравоохранения и социальных служб США, для обезболивания можно использовать парацетамол, а эффективность миорелаксантов не доказана.

Выработанная годами лечебная тактика – физическое спокойствие, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, часто требует длительной госпитализации больного и не гарантирует эффективного восстановления. Появление новых технологий, лечебных препаратов и специальных средств их доставки позволяет пересмотреть принципы лечения острых болевых синдромов. Часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда возможности традиционных консервативных методов лечения почти исчерпаны, а от операции пациент отказывается. Еще более сложной является проблема лечения пациентов с корешковым болевым синдромом, которые перенесли неудачное оперативное вмешательство. Статистика послеоперационных осложнений свидетельствует о значительной доле (от 4 до 67%) рецидивов болевого синдрома после удаления грыж межпозвоночного диска [19].

Боль в спине необходимо рассматривать как комплексную проблему, которая требует мультидисциплинарного подхода, основанного на знаниях патогенетических механизмов ее формирования и возможных методов лечения. Европейские эксперты (2010 г.) ограничивают фармакологическую терапию при боли в спине анальгетиками, где основное место занимают НПВП. Их применение при острой боли в спине в большинстве случаев позволяет достичь полного или частичного терапевтического успеха. При подострой и хронической боли в спине эффективность НПВП несколько ниже. Целесообразность их назначения базируется на доказательной базе, которой нет в других классах анальгетиков – парацетамола и опиоидов, а также миорелаксантов [20]. Использование миорелаксантов оправдано значимой ролью мышечного гипертонуса в патогенезе боли в нижней части спины, хотя уровень доказательной базы для этих препаратов невысокий [21, 22]. Миорелаксанты в значительной степени являются дополнительным средством, их применение в комплексной терапии может быть полезным, но не повышает эффективности лечения неспецифической боли в спине. Особенно значительными являются рекомендации по выполнению двигательного режима и физических нагрузок – необходимо избегать/ограничивать постельный режим и избегать нагрузочных упражнений [23].

В случае хронической неспецифической боли в спине эксперты не рекомендуют использовать физиотерапевтические методы, многие из которых имеют недостаточную доказательную базу. Могут быть полезными краткие курсы обезболивающих средств и процедур, физические упражнения и когнитивная поведенческая терапия. При отсутствии значительного улучшения после использования этих методов необходимо переходить к мультидисциплинарной терапии с привлечением специалистов по лечению хронической боли [23].

Однако, когда приведенные выше средства терапии не обеспечивают улучшения и боль в спине возникает на фоне дискрадикулярного конфликта и сопровождается стойким корешковым синдромом, необходимо применять более активные (интервенционные) методы лечения – разнообразные способы локального введения фармакологических препаратов – от банального подкожного обкалывания болезненных точек до УЗИ- и МРТ- контролируемых инъекций непосредственно в область поврежденного нервного корешка, в эпидуральное пространство, в фасеточный сустав [24]. Интервенционные методы лечения должны находиться в руках опытного специалиста, а проводить их необходимо в хорошо оснащенном кабинете, при тщательном придерживании правил асептики и антисептики. Принципиальное значение имеет использование лучевых и ультразвуковых методов, которые обеспечивают точность введения препаратов.

Интервенционные методики, которые базируются на современных технологиях, начали бурно развиваться на протяжении последних десятилетий. Развитие новых видов лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника связано, с одной стороны, с активным поиском эффективных малотравматических (малоинвазивных) способов лечения, с другой – с ростом технических и технологических возможностей. Прошрое столетие ознаменовано развитием пункционных методик - предложена методика хемонуклеолизиса. Внедрение современных пункционных технологий в лечение вертеброгенных болевых синдромов позволило значительно уменьшить сроки лечения, применять методику в амбулаторных условиях (хирургия одного дня) и улучшить качество жизни больных при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника, осложненного, в первую очередь, грыжами межпозвонковых дисков [25,26]. Однако в силу технологической сложности применения, высокой цены оборудования эти методики применяют у ограниченного контингента больных. Отдельно следует отметить эпидуральную инъекцию, которую в одинаковой мере можно отнести как к консервативным, так и к хирургическим пункционным методикам. С хирургическими пункционными методиками ее объединяет возможность непосредственного влияния на патологический объект, а с консервативными – по сути, инъекционный характер влияния на болезнь (метод активной терапии).

В специализированных клиниках Европы и США для лечения остроого и хронического болевого синдрома широко применяют лечебные блокады [27], которые при остеохондрозе позвоночника делают на блокады в зоне иннервации задних веток спинномозговых нервов (паравертебральные блокады мышц, сухожилий; внутрисуставные, периартикулярные блокады фасеточных - дугоотростковых суставов) и блокады в зоне иннервации обратной ветки спинномозгового нерва (эпидуральные блокады, пункции дисков, блокады спинномозговых нервов). Другие виды блокад, связаны с введением обезболивающих препаратов в рефлексогенные зоны – паравертебральные, блокады мышечных уплотнений и безинъекционные блокады (аппликации димексиды, хлорэтиловые блокады). Г. Маланга, Э. Вольф [28] описали позитивный опыт снятия миофасциального болевого синдрома путем локального введения медикаментозных препаратов в триггерные точки задействованной мышцы. Для локального введения обычно используют смесь анестетика (лидокаин, бупивакаин) с небольшими дозами глюкокортикоида. В.И. Кремис [29] утверждает, что регионарные блокады (эпидуральная фармакотерапия и паравертебральные

корешковые блокады глюкокортикоидами) повышают эффективность лечения поясничной боли и дают возможность проводить патогенетическую терапию разнообразных вертеброгенных неврологических синдромов, включая рефлекторные, компрессионные, мышечно-дистонические синдромы, нейродистрофические изменения в мышцах, связках, костно-суставном аппарате, ликвидируют болевой синдром с восстановлением обычной жизнедеятельности. Автор отмечает, что эффективность регионарных лечебных блокад у больных с рефлекторными синдромами выше, чем у пациентов с компрессионными радикулярными синдромами.

В патогенезе корешковой боли основную роль играет сочетание механического фактора (пролапс или грыжа межпозвонкового диска, костно-дегенеративные изменения в позвоночнике) с дальнейшей воспалительной реакцией нервного корешка. Доказано, что размер грыжи диска и степень компрессии аппарата, ликвидируются такими значительными в генезе болевого синдрома, как наличие сопутствующего воспаления. [30,31]. Именно воспаление является динамическим фактором патологического процесса, поэтому борьба с ним должна быть на первом месте и в большинстве случаев использоваться как альтернатива хирургическому вмешательству при отсутствии абсолютных показаний к оперативному вмешательству.

Развитие болевых ощущений независимо от причин формирования этого болевого синдрома (поражение элементов связочного аппарата позвоночника или мышечных волокон, синовии фасеточных суставов или компрессия нервных корешков), всегда сопровождается местной воспалительной реакцией [32,33]. Выяснение механизмов саногенеза хронического болевого синдрома при остеохондрозе позвоночника начато еще в начале XX века. По мнению множества авторов [9,10], решающая роль в регрессе болевого синдрома принадлежит уменьшению степени отека и набухания межпозвонкового диска. Другие исследователи [34,35] считают, что болевой синдром вызван отеком корешка спинномозгового нерва и соответственно регресс болевого синдрома обусловлен ликвидацией отека корешка. В современных исследованиях факт уменьшения объема выпячивания и степени гидратации пораженного межпозвонкового диска в процессе ремиссии болевого синдрома подтверждается данными динамической магнитно-резонансной томографии. Степень раздражения корешка зависит не только от величины выпячивания, но и от плотности диска.

Местный анестетик преимущественно влияет на безмиелиновые медленные проводники, кроме блокады болевых афферентных волокон, влечет к блокаде и вегетативных волокон. Поэтому отмечается уменьшение патологических вегетативных реакций как во время действия анестетика, так и длительное время после полного выведения его с организма [36]. Однако данный эффект у больных с грыжами межпозвонковых дисков носит временный характер, что подтверждается возобновлением боли у пациентов, которым для снижения боли вводили исключительно местные анестетики. Кроме того, применение местных анестетиков предопределяет снижение проницаемости микрососудов и угнетение активности эктопических очагов даже в субтерапевтических концентрациях [36,37]. В настоящее время наиболее широко применяют лечебные блокады с добавлением кортикостероидов к местным анестетикам. Противовоспалительное действие кортикостероидов (в большей степени суспензионных форм) является прямым и выраженным при локальном введении. При этом терапевтиче-

ская концентрация сохраняется на протяжении двух недель после инъекции [30].

Местные анестетики кроме временного уменьшения болевого синдрома, способствуют разведению химических и иммунных агентов, которые, в свою очередь, приводят к возникновению и поддержанию воспалительной реакции в эпидуральном пространстве. Введение лечебных средств в эпидуральное пространство позволяет сосредоточить и депонировать их некоторое количество в конкретном сегменте, в частности на участке возникновения, влиять на нервные волокна на протяжении длительного времени, уменьшая отек, воспаление и, соответственно, боль. При этом кортикостероидные препараты, будучи жирорастворимыми, достигают высокой местной концентрации в жировой клетчатке эпидурального пространства, где и находятся в течение длительного периода [38].

Конечным звеном в патогенетической цепочке развития болевого синдрома, вызванного дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника, является нервное окончание или корешок независимо от причин развития болевого синдрома. Регресс боли после эпидуральной инъекции обусловлен непосредственным действием местного анальгетика и связан с формированием сенсорной блокады, что угнетает афферентацию с соответствующей релаксацией мышц и связок поясничного отдела позвоночника и противовоспалительным действием гормонов, что разрывает «замкнутый круг»: боль – мышечный спазм – боль [39]. В.М. Ольхов и соавт. [40] уточняют, что клинический эффект стероидов при эпидуральном введении обусловлен торможением синтеза или высвобождения противовоспалительных веществ – простагландинов и фосфолипазы А₂. Глюкокортикоиды уменьшают воспаление, угнетая как синтез, так и высвобождение противовоспалительных цитокинов, что приводит к вторичному местному обезболивающему эффекту [41,42]. Глюкокортикоиды – мощное противовоспалительное средство, создавая высокую концентрацию такого препарата на участке патологического процесса, обеспечивают выраженный клинический результат. Обобщенный противовоспалительный механизм действия глюкокортикоидов состоит [43] в стабилизации лизосомальных мембран лейкоцитов и предотвращении выхода кислот и гидролаз из лейкоцитов; ингибировании аккумуляции макрофагов в участке воспаления; снижении адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров; уменьшении проницаемости стенки капилляров и образовании отека; снижении уровня компонентов комплемента; антагонизма относительно активности гистамина и освобождении кинина из субстратов; снижении пролиферации фибробластов, отложении коллагена и формировании рубцовой ткани; угнетении ферментов деградациии, в том числе коллагеноза и активатора плазминогена; угнетения выработки воспалительных лимфокинов и монокинов, включая интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли.

Со времени начала эпидурального введения глюкокортикоидов наши знания о механизмах их действия существенно расширились, как и понимание механизмов развития боли на функциональном и молекулярном уровнях. Механизм действия эпидурального введения глюкокортикоидов и местных анестетиков до конца не раскрыт, следует предположить, что он связан с изменением ноцицептивных сигналов, рефлекторных механизмов центробежных волокон, функционального состояния нейронов. Применение глюкокортикоидов при неспецифической боли в спине основывается на предположении, что они нейтрализуют выделение

фосфолипазы А₂ с поврежденного дегенеративного диска и блокируют С-волокна ноцицепторов [44].

Эпидуральные инъекции стероидов для лечения острой и хронической боли широко используются во всем мире [45]. Именно эпидуральные стероидные инъекции позволяют достичь воспалительных тканей – после введения препарата в эпидуральное пространство создаются благоприятные условия для диффузии глюкокортикоидов или других фармакологических средств в окружающие ткани, включая нервный корешок, независимо от причин его компрессии или раздражения. Не все эксперты поддерживают целесообразность такого метода лечения, однако он, по сей день остается достаточно востребованным [46]. Метод активно применяют для лечения корешковой боли, вызванной грыжами межпозвоночных дисков; боли в спине, вызванной спинальным стенозом и аксиальной болью в спине. Эпидуральные инъекции выполняют во всех отделах позвоночника: шейном, грудном и поясничном.

Эпидурально введенные кортикостероиды (за исключением гидрокортизона) не обладают повреждающим или раздражающим действием на нервную ткань, что подтверждено экспериментальными и клиническими исследованиями [47]. Однако не следует забывать, что разрыв «замкнутого круга», параллельно с противовоспалительным эффектом кортикостероидов, снижает компрессию межпозвоночного диска, а это, в свою очередь, уменьшает его размер за счет снижения внутривдискового давления и потери жидкости поврежденными тканями диска, что приводит к его «подсыханию» [37]. Глюкокортикоиды относительно безопасны при введении в эпидуральное пространство, однако могут вызвать осложнения при попадании в субдуральное пространство [48].

Изучена не только эффективность собственно эпидуральных инъекций, но и их эффективность в сравнении с другими пункционными методиками. Так, М.В. Хижняк, Е.В. Приймак [49] оценили ближайшие и отдаленные результаты лечения болевых синдромов у пациентов с протрузиями межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника способом дифференцированного применения пункционной лазерной микродискэктомии и длительной интерламнарной эпидуральной фармакотерапии (ИЕФ) (дипроспан и анестетики). Проведено ретроспективное динамическое наблюдение за 125 больными. Анализ ближайших и отдаленных результатов дифференцированного хирургического лечения выявил, что длительная интерламнарная эпидуральная фармакотерапия более эффективна в раннем периоде наблюдения, а в промежуточном и отдаленном периодах более оптимальной является пункционная лазерная микродискэктомия [25,26].

А. Кауе и соавт. в 2015 г. опубликовали мета анализ 52 контролируемых исследований, в которых сравнивалось действие инъекций глюкокортикоидов, местных анальгетиков и плацебо при хронической боли в спине, связанной с грыжами межпозвоночных дисков в шейном, грудном и поясничном уровнях позвоночника, а также стенозе позвоночного канала. Это масштабное исследование в целом подтвердило преимущества интервенционных методов: при всех локализациях повреждения отмечен высокий уровень доказательности (II), в котором эффективность активной терапии превышала действие «пустышек».

После неэффективности НПВП и пункционных методов лечения, а также проведения эпидуральной стероидной инъекции и в случае стойкой механической компрессии

нервных окончаний в соотношении с клиническими проявлениями необходимо переходить к соответствующим хирургическим методам лечения. Хирургические вмешательства при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника можно условно разделить на классические открытые и пункционные. Основная масса среди открытых оперативных вмешательств – это микродискэктомии. Все открытые хирургические вмешательства при грыжах межпозвонковых дисков, в том числе с применением микрохирургической техники, имеют ряд недостатков: необходима общая анестезия, возможно развитие кровопотери и риска повреждения твердой мозговой оболочки, корешков спинного мозга, артериальных и венозных сосудов, инфекционные осложнения, формирование рубцово-спаечного процесса в области оперативного вмешательства [8-10], особенно большой риск осложнения в виде послеоперационного эпидурального фиброза [9]. Поэтому необходимо продолжить разработку показаний к пункционным методикам лечения дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника с целью повышения эффективности лечения, предотвращения инвалидности у пациентов, экономии средств и времени.

Необходимо учитывать факторы риска возникновения неспецифической боли в спине: преклонный возраст, занятие тяжелым физическим трудом, который сопровождается длительными статическими нагрузками, поднятие груза с поворотами туловища и вибрацией, психосоциальные аспекты (монотонная физическая работа, неудовлетворительность условиями труда), депрессия, ожирение, табакокурение, наркомания, выраженный сколиоз. Риск возникновения неспецифической боли в спине зависит также от антропометрического статуса (рост, телостроение), разницы в длине ног, изменения осанки (усиление кифоза, лордоза, умеренный сколиоз), от пола (женщины болеют чаще), однако роль этих факторов по сей день остается дискуссионной [51]. Необходимо не только осмыслить факторы риска, но и широко пропагандировать профилактические мероприятия. Профилактические мероприятия формируются с учетом двух основных факторов при развитии остеохондроза: наследственного и статодинамических перегрузок. Первичная профилактика состоит в формировании правильной осанки туловища и формировании лордотической позы сидя; вторичная профилактика (предупреждение обострения болезни) – в формировании мышечного корсета позвоночника, недопущении чрезмерных рывковых и длительных статических нагрузок, переохлаждения. Оптимальной формой физических нагрузок является плавание.

Выводы. Для обеспечения эффективности и преемственности в работе врачей разных специальностей, касательно лечебной тактики при наличии боли в нижней части спины и корешкового синдрома, обусловленного дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника, необходимы этапность и адекватный выбор методики лечения в соотношении с клиническими проявлениями и патоморфологическими изменениями. Решающая роль в регрессе болевого синдрома принадлежит уменьшению степени отека и набухания межпозвонкового диска, корешка спинномозгового нерва, нервных окончаний. Не вызывает сомнений, что нестероидные противовоспалительные препараты наиболее эффективны для снятия поясничной и корешковой боли в начале лечения. Следующим этапом в лечении болевого синдрома являются эпидуральные стероидные инъекции, как в виде монотерапии, так и составляющей комплексного лечения хронической нижнепоясничной боли и корешково-

го синдрома. Эпидуральные стероидные инъекции показаны при грыжах межпозвонковых дисков, спондилоартрозах, стенозах спинномозгового канала, спондилолистезах, что обуславливает хроническую нижнепоясничную боль и/или корешковый синдром.

В случае неэффективности НПВП, пункционных методов лечения и эпидуральной стероидной инъекции, а также стойкой механической компрессии нервных окончаний необходимо переходить к хирургическим методам лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maldaner N., Stienen M.N. Subjective and Objective Measures of Symptoms, Function, and Outcome in Patients With Degenerative Spine Disease // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020. Vol. 72, Suppl. 10. P. 183-199. doi: 10.1002/acr.24210. PMID: 33091254. URL: https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/192535/1/Maldaner-2020-Subjective_and_Objective_Measure.pdf
2. Wegner I., Widyahening I. S., van Tulder M. W., Blomberg S. E., de Vet H. C., Brønfort G., Bouter L. M., et al. (2013). Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*, Aug 19, (8), CD003010. DOI:10.1002/14651858.CD003010.pub5. PMID:23959683.
3. Oosterhuis T., Costa L.O., Maher C.G., de Vet H.C. Rehabilitation after lumbar disc surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 14 (3).
4. Weinstein J. N., Tosteson T. D., Lurie J. D., Tosteson A. N., Hanscom B., Skinner J. S., et al. (2006). Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA*, Nov 22, 296(20), 2441–50. PMID:17119140. PMID:17119140. PMID:17119140. DOI:10.1001/jama.296.20.2441.
5. Karateev A. E. (2013). Diseases of the musculoskeletal system in the practice of 2102 doctors of different specialties: structure pathology and expert opinion about the effectiveness of NSAIDs (preliminary data of the KORONA-2 epidemiological study). *Consilium medicum*, (9), 95–100.
6. Schroeder GD, Guyre CA, Vaccaro AR. The epidemiology and pathophysiology of lumbar disc herniations. *Semin Spine Surg.* 2016;28:2-7. DOI: 10.1053/j.semss.2015.08.003.
7. Бывальцев ВА, Колесников СИ, Белых ЕГ, Степанов ИА, Калинин АА, Бардонова ЛА, Судаков НП, Клименков ИВ, Никифоров СБ, Семенов АВ, Перфильев ДВ, Беспятых ИВ, Антипина СЛ, Гиерс М, Прул М. Комплексный анализ диффузионного транспорта и микроструктуры межпозвонкового диска. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017;164(8):255-260. DOI: 10.1007/s10517-017-3963-z
8. Гуца А.О., Юсупова А.Р. Оценка исходов хирургического лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника // *Хирургия позвоночника*. 2017. № 4. С. 85-94. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-ishodov-hirurgicheskogo-lecheniya-degenerativno-distroficheskikh-zabolevaniy-pozvonochnika>
9. Isayeva N. V., Dralyuk M. G. (2010). Osnovnyye podkhody k lecheniyu i profilaktike posleoperatsionnogo epidural'nogo fibroza u bol'nykh s poyasnichnym osteokhondrozom pozvonochnika [The main approaches for treatment and prevention of postoperative epidural fibrosis at patients with lumbar osteochondrosis]. *Russian journal of neurosurgery*, 3, 74–79.
10. Broetz D., Weller M. *Physical Therapy for Intervertebral Disk Disease. A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*. Thieme; 2016. 228.

11. Алексанян М.М., Аганесов А.Г. Хирургическое лечение дегенеративных стенозов поясничного отдела позвоночника с применением динамических имплантов // Инновационная медицина Кубани. 2017. № 3. С. 34-37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-degenerativnyh-stenozov-poyasnichnogo-otdela-pozvonochnika-s-primeneniem-dinamicheskikh-implantov>
12. Бородулина И.В., Арестов С.О., Гуца А.О., Бадалов Н.Г., Мухина А.А. Послеоперационная реабилитация при дегенеративных заболеваниях позвоночника // Ульяновский медико-биологический журнал. 2019. № 1. С. 17-25. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/posleoperatsionnaya-reabilitatsiya-pri-degenerativnyh-zabolevaniyah-pozvonochnika>
13. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forcica M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 514-530. DOI: 10.7326/M16-2367. PMID: 28192789.
14. Ebadi S., Henschke N., Nakhostin A.N. et al. Therapeutic ultrasound for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 14: CD009169. DOI: 10.1002/14651858.CD009169.pub2. PMID: 24627326.
15. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) in Europe. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2018; 54 (2).
16. Godzenko A. A. (2008). Bol' v spine. *Klinicheskiy algoritm*. [Back pain. Clinical algorithm]. *RMZH*, 29, 19-23.
17. Гуца А.О., Герасимова Е.В., Полторако Е.Н. Болевой синдром при дегенеративнодистрофических изменениях позвоночника // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018. № 4. С. 67-75. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolevoy-sindrom-pri-degenerativnodistroficheskikh-izmeneniyah-pozvonochnika>
18. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NICE guideline NG59). Published date: 30 November 2016. [Electronic resource]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
19. Кривошапкин А.Л., Некрасов А.Д., Семин П.А., Гайтан А.С., Сергеев Г.С. Грыжа поясничного межпозвоночного диска: минимально-инвазивная хирургия и альтернативная локомоция. М., 2017. [Krivoshapkin AL, Nekrasov AD, Semin PA, Gaytan AS, Sergeev GS. Lumbar Intervertebral Disc Hernia: Minimally Invasive Surgery and Alternative Locomotion. Moscow, 2017. In Russian].
20. Roelofs P. D., Deyo R. A., Koes B. W., Scholten R. J., van Tulder M. W. (2008). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.*, Jan 23, (1), CD000396. DOI:10.1002/14651858.CD000396.pub3. PMID:18253976.
21. See S., Ginzburg R. (2008). Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician.*, Aug 1, 78(3), 365-70. PMID:18711953.
22. Witenko C., Moorman-Li R., Motycka C., Duane K., Hincapie-Castillo J., Leonard P., et al. (2014). Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T.*, Jun, 39(6), 427-35. PMID:25050056. PMID:PMC4103716.
23. Dowdell J., Erwin M., Choma T., Vaccaro A., Iatridis J., Cho S.K. Intervertebral disk degeneration and repair. *Neurosurgery*. 2017;80(3S):S46-S54. DOI: 10.1093/neuros/nyw078.
24. Isaikin A. I., Ivanova M. A. (2016). Blockade in the treatment of lumbar pain: agree. *Treatment of diseases of the nervous system*, 18(1), 29-37.
25. McGrath J. M., Schaefer M. P., Malkamaki D. M. (2011). Incidence and Characteristics of Complications from Epidural Steroid Injections. *Pain Medicine*, May, 12(5), 726-31. PMID:21392252. DOI:10.1111/j.1526-4637.2011.01077.x.
26. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К., Иринец А.А. Дифференцированная хирургическая тактика при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника с использованием пункционных методик // *Сибирское медицинское обозрение*. 2018. № 5 (113). С. 54-65. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovannaya-hirurgicheskaya-taktika-pri-degenerativnyh-zabolevaniyah-poyasnichnogo-otdela-pozvonochnika-s-ispolzovaniem>
27. Gnezdilov A., Zagorulko O., Medvedeva L., Samoylova N. (2011). Treatment radical pain syndrome caused by pathology in the lumbar spine in the acute period. *European Journal of Anaesthesiology*, Jun, 28. 204. DOI:10.1097/00003643-201106001-00660.
28. Malanga G., Wolff E. (2008). Evidence-informed management of chronic low back pain with trigger point injections. *The Spine Journal*, Jan, 8(1), 243-52. DOI:10.1016/j.spinee.2007.10.029. PMID:18164472.
29. Dynamics of neurological interrelation of lumbar pains in patients with degenerative diseases of the spine with use of algorithm of regional blockades in process of treatment (2009). *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2(107), 79-88.
30. Patel V.B., Wasserman R., Imani F. Interventional therapies for chronic low back pain: a focused review (efficacy and outcomes). *Anesth Pain Med* 2015; 5: e29716. DOI: 10.5812/aapm.29716. PMID: 26484298.
31. Molinos M., Almeida C.R., Caldeira J. et al. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *JR Soc Interface* 2015; 12: 20141191. DOI: 10.1098/rsif.2014.1191. PMID: 25673296.
32. Genevay S., Finckh A., Payer M., et al. (2008). Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine*, Sep 1, 33(19), 2041-6. DOI:10.1097/BRS.0b013e318183bb86. PMID:18758358.
33. Cuellar J. M., Golish S. R., Reuter M. W., Cuellar V. G., Angst M. S., Carragee E. J., et al. (2010). Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J.*, Mar, 10(3), 212-8. DOI:10.1016/j.spinee.2009.12.007. PMID:20207331.
34. Ellenberg M. R., Ross M. L., Honet J. C., Schwartz M., Chodoroff G., Enochs S. (1993). Prospective evaluation of the course of disc herniation in patients with proven radiculopathy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 74(1), 3-8. PMID:8420516.
35. Tonosu J., Oka H., Higashikawa A. et al. The associations between magnetic resonance imaging findings and low back pain: A 10-year longitudinal analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0188057. DOI: 10.1371/journal.pone.0188057. PMID: 29141001.
36. Rybak V. A., Gordeeva I. E., Matokhina N. V., Babushkin Ya. H. (2010). Poetapnoye mikroinvazivnoye lecheniye bolevykh sindromov v oblasti spiny. [Step-by-step microinvasive treatment of pain syndromes in the back area]. Volgograd: Print.
37. Zagorul'ko O. I. (1996). Integratsiya traditsionnykh i sovremennykh metodov klinicheskoy refleksoterapii v diagnostike i lechenii bolevykh sindromov [Integration of traditional and modern methods of clinical reflexology in the diagnosis and treatment of pain syndromes]. Moscow.
38. Ahadian F. M., McGreevy K., Schulteis G. (2011). Lumbar

transforaminal epidural dexamethasone: a prospective, randomized, double-blind, dose-response trial. *Reg. Anesth. Pain. Med.*, 36, 572.

39. Kondrashov A.A., Polishchuk N.E. (2010). Effektivnost' epidural'nogo vvedeniya steroidov u patsiyentov s foraminal'nymi gryzhami mezhpozvokovykh diskov poyasnichnogo otdela pozvonochnika i koreshkovym sindromom [The effectiveness of epidural steroids in patients with foraminal hernias of intervertebral discs of the lumbar spine and radicular syndrome]. *Odes Med Zhurn.*, 3, 50-55.

40. Olkhov V., Buyanov O., Horbatyuk K., Kudina O., Ventskiy L., Borodenko O., et al. (2015). Epidural administration of anesthetics and corticosteroids in treatment of acute radicular pain syndrome of lumbar spine in neurosurgical department. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 1, 51-54. Available at: <http://theunj.org/article/view/42709>.

41. Bartleson J.D., Maus T.P. Diagnostic and therapeutic spinal interventions Epidural injections. *Neurol Clin Pract* 2014; 4: 347-352. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000043.

42. Lundin A., Magnuson A., Axelsson K., Nilsson O., Samuelsson L. (2005). Corticosteroids peroperatively diminishes damage to the C-fibers in microscopic lumbar disc surgery. *Spine*, Nov 1, 30(21), 2362-7; discussion 2368. PMID:16261109.

43. Baqai A., Bal R. (2009). The mechanism of action and side effects of epidural steroids. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 13(4), 205-11. DOI:10.1053/j.trap.2009.06.009.

44. Candido K. D., Raghavendra M. S., Chinthagada M., Badiie S., Trepashko D. W. (2008). A prospective evaluation of iodinated contrast flow patterns with fluoroscopically guided lumbar epidural steroid injections: the lateral parasagittal interlami-

nar epidural approach versus the transforaminal epidural approach. *Anesth Analg.*, Feb., 106(2), 638-44. PMID:18227326. DOI:10.1213/ane.0b013e3181605e9b.

45. Manchikanti L., Nampiaparampil D.E., Manchikanti K.N. et al. Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Neurol Int* 2015; 6: S194-S235. DOI: 10.4103/2152-7806.156598. PMID: 26005584.

46. Ter Meulena B., Weinstein H., Ostelob R., Koehler P. (2016). The Epidural Treatment of Sciatica: Its Origin and Evolution *Eur Neurol.*, 75(1-2), 58-64. DOI:10.1159/000443729. PMID:26820578.

47. Gatchel R. J., Gardea M. A. (1999). Psychosocial issues: their importance in predicting disability, response to treatment, and search for compensation, *Feb*, 17(1), 149-66. DOI:10.1016/s0733-8619(05)70119-5. PMID:9855676.

48. Rossignol M., Arsenault B., Dione C., et al. (2007). Clinic in low back pain in interdisciplinary practice (CLIP). *Guidelines: Montreal*.

49. Khyzhnyak M., Priymak E. U. (2013). Puncture surgical technology in treatment of discogenic pain syndrome of the lumbar spine. *Ukrainian Neurosurgical Journal*, 2, 35-38.

50. Kaye A. D., Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Bakshi S., Benyamin R., et al. (2015). Efficacy of Epidural Injections in Managing Chronic Spinal Pain: A Best Evidence Synthesis. *Pain Physician*, Nov, 18(6), E939-1004. PMID:26606031.

51. Van Hooff ML, van Loon J, van Limbeek J, de Kleuver M. The Nijmegen decision tool for chronic low back pain: development of a clinical decision tool for secondary or tertiary spine care specialists. *PLoS One* 2014;9:e104226

SUMMARY

PAIN SYNDROMES CAUSED BY DEGENERATIVE-DYSTROPHIC SPINE DAMAGE (REVIEW)

Kvasnitskiy M.

*State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department, Department of Miniinvasive Surgery Kyiv, Ukraine*

The aim of the study was to explore different treatment approaches for degenerative-dystrophic damage of the spine and define the most effective treatment methods, their stages regarding the pathogenetic basis of pain syndromes.

Diverse treatments for degenerative-dystrophic damage of the spine do not facilitate but even complicate general practitioner's work due to the fact that information on clinical benefits of various drugs and techniques as well as various types of surgery is too contradictory; there is no single method of consistent combined therapy for vertebrogenic pain. There is no universal therapy or surgery that would provide sustainable relief of symptoms of nonspecific back pain and/or radicular syndrome. The pathogenesis of specific clinical manifestations of the disease and the ratio of clinical manifestations and pathomorphological changes are crucial in choosing the treatment. The general principles of treatment are unchanged: rest, analgesics and movement should be combined in appropriate sanogenic proportions in each case. Reduction of oedema and swelling of the intervertebral disc and the spinal nerve root, nerve endings are crucial in relief of pain syndrome. There is no doubt that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most effective in relieving

lumbar and radicular pain at the beginning of treatment. In the absence of significant improvement after the use of NSAIDs and the essential sanogenic movement loads, a more dynamic treatment should be used. First of all, different methods of local administration of pharmacological drugs should be used: starting with the simple subcutaneous injection of painful areas and finishing with ultrasound and MRI-controlled injections directly into the area around the damaged nerve root, the epidural space, or the facet joint. In most cases, epidural injections can reach areas of disc-radicular conflict – injection of the drug into the epidural space facilitates diffusion of glucocorticoids (or other pharmacological agents) into surrounding tissues as well as the nerve root regardless of its compression or irritation.

Only after the ineffectiveness of NSAIDs and puncture treatments as well as epidural injection and in cases of persistent mechanical compression of the nerve roots taking into account the clinical manifestations, appropriate surgical treatments, both minimally invasive and open, are necessary.

Keywords: degenerative-dystrophic spine damage, pain syndromes, treatment, epidural injections.

РЕЗЮМЕ

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ, ВЫЗВАННЫХ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР)

Квасницкий Н.В.

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Научный отдел малоинвазивной хирургии, Киев, Украина

Цель исследования – определить разноплановые подходы к лечению дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника и сформулировать наиболее эффективные методы и средства лечения, их этапность с учетом патогенетической основы болевых синдромов.

Информация относительно клинических преимуществ разнообразных медицинских препаратов и методик и разного рода оперативных вмешательств слишком противоречива; отсутствует единая методика последовательной, комбинированной терапии болевого синдрома вертеброгенного характера. Отсутствуют универсальные терапевтические и хирургические вмешательства, обеспечивающие стойкое нивелирование симптомов неспецифической боли в спине и/или корешкового синдрома. Выбор методики лечения находится в плоскости патогенеза развития конкретных клинических проявлений заболевания и в соотношении клинических проявлений с патоморфологическими изменениями. Решающая роль в регрессе болевого синдрома принадлежит уменьшению степени отека и набухания межпозвонкового диска и корешка спинномозгового нерва, нервных окончаний. При отсутствии значительного улучшения после использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и рекомендованных саногенных двигательных нагрузок необходимо применить более активные методы лечения - разнообразные способы локального введения фармакологических препаратов – от банального подкожного обкалывания болевых точек до УЗИ- и МРТ-контролируемых инъекций непосредственно в область вокруг поврежденного нервного корешка, в эпидуральное пространство, фасеточный сустав.

В случаях неэффективности приема НПВП и пункционных методов лечения, а также проведения эпидуральной стероидной инъекции и наличия стойкой механической компрессии нервных корешков, необходимо переходить к хирургическому вмешательству.

რეზიუმე

მიდგომები ხერხემლის დეგენერაციულ-დისტროფიული დაზიანებით გამოწვეული ტკივილის სინდრომების მკურნალობისადმი (მიმოხილვა)

ნ.კვასნიცკი

პროფილაქტიკური და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, მცირეინვაზიური ქირურგიის სამეცნიერო განყოფილება, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ხერხემლის დეგენერაციულ-დისტროფიული დაზიანების მკურნალობის სხვადასხვა მიდგომის განხილვა და მკურნალობის ყველაზე ეფექტური მეთოდების და საშუალებების, მათი ეტაპობრიობის განსაზღვრა ტკივილის სინდრომის პათოგენეზური საფუძვლების გათვალისწინებით.

ინფორმაცია სხვადასხვა სამედიცინო პრეპარატის და მეთოდის, სხვადასხვა ტიპის ოპერაციული ჩარევის კლინიკურ უპირატესობებთან მიმართებით მეტად წინააღმდეგობრივია; არ არსებობს ვერტებროგენური ტკივილის სინდრომის თანმიმდევრული, კომბინირებული თერაპიის ერთიანი მეთოდიკა და უნივერსალური თერაპიული და ქირურგიული ჩარევები, რომელიც უზრუნველყოფს ზურგის არასპეციფიკური ტკივილის ან/და ფესვის სინდრომის მყარ ნიველირებას. მკურნალობის მეთოდის არჩევა ხორციელდება დაავადების კონკრეტული კლინიკური გამოვლინებების განვითარების პათოგენეზის და კლინიკური გამოვლინებების პათომორფოლოგიურ ცვლილებებთან კორელაციის კონტექსტში. ტკივილის სინდრომის რეგრესში გადამწყვეტი როლი ეკუთვნის შეშუპების, ასევე, მღლათაშორისის დისკოს, ზურგის ტვინის ფესვების, ნერვული დაბოლოებების შესიების დონის შემცირებას. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების და რეკომენდებული სანოგენური მოძრაობითი დატვირთვის გამოყენების შემდგომ მნიშვნელოვანი გაუმჯობესების არარსებობის შემთხვევაში აუცილებელია მკურნალობის უფრო აქტიური მეთოდების - ფარმაკოლოგიური პრეპარატების ლოკალურად შეყვანის სხვადასხვა საშუალების გამოყენება, დაწყებული მტკივნეული წერტილების ბანალური კანქვეშა დამუშავებით ნემსით - ულტრაბერით და მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიულად კონტროლირებად ინიექციებამდე უშუალოდ დაზიანებული ფესვის მიდამოს ირგვლივ, ეპიდურულ სივრცეში.

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების მიღების და მკურნალობის პუნქციური მეთოდების არაეფექტურობის და ნერვების ფესვების მყარი მექანიკური კომპრესიის არსებობის შემთხვევაში აუცილებელია ქირურგიული ჩარევა.

OTOACOUSTIC EMISSION AND AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Tarasenko M., Dieieva Yu., Naumenko A.

Bogomolets National Medical University, Department of Otorhinolaryngology, Kiev, Ukraine

In the process of getting acquainted with the data of the world literature, it becomes clear that the human inner ear is not only a hypersensitive structure to oxygenation factors, but also has a high degree of immunoreactivity. The hematolabyrinth barrier has been described in detail in many studies [9,12,13]. Harris et al in 1985 described an experimental model of immune-induced sensorineural hearing loss (SNHL) in animals that had been pre-sensitized with an antigen [10]. In our opinion, the main idea of research of this kind is to confirm the multifaceted effect on the body, both of a systemic (organ-specific) autoimmune process and an organ-specific autoimmune process. Our study examines the effect of a specific autoimmune process in the thyroid gland on the functional state of the body's auditory system.

The prevalence of autoimmune thyroiditis (AIT) is difficult to assess, since in the euthyroid phase it has almost no precise clinical manifestations and corresponding diagnostic signs. According to the WHO, the carriage of antibodies to thyroglobulin (TGAb) and thyroperoxidase (TPAb) and hypothyroidism is about 10 times higher in women than in men. AIT in 70-80% is the cause of cases of primary hypothyroidism. Its prevalence is 2% in the general population [1,14].

AIT makes up 20-30% of thyroid pathology in Ukraine. The prevalence of thyroiditis in Ukraine over the past 10 years has increased by 68%, and in terms of 100 thousand population - by 82%. The prevalence of AIT ranges from 0.1 to 1.2% in children and 6-11% in women over 60 years of age. AIT is 4-8 times more common in women of working age than in men, and recently there has been a tendency towards morbidity at a younger age. Subclinical thyroiditis and circulating antibodies are found in 10-15% of apparently healthy individuals in a euthyroid stage [2].

The current stage of development of otorhinolaryngology requires timely and comprehensive examination of patients who are at risk of developing progressive hearing impairment. Timely application of objective methods of audiometry will allow in the future to prevent severe and irreversible hearing impairment and will allow to correct the identified problems with drug therapy without using hearing aids.

Gawron et al, after conducting electrophysiological tests to study auditory function in patients with AIT, established the presence of subclinical hearing impairment, that is, patients with AIT had hearing impairment, but this problem had no obvious clinical manifestations [6].

In order to understand the mechanisms of development of such a complex polyetiological disease as SNHL, a deep knowledge of the subtle mechanisms of the functioning of the auditory analyzer under normal physiological conditions and in pathology is required. This applies primarily to the study of complex biochemical and electrophysiological processes occurring in the auditory system, the study of the ultrastructure of the inner ear and auditory pathways, metabolic processes, etc. SNHL can be secondary in diseases that first cause conductive or mixed hearing loss, and eventually lead to functional and organic changes in the receptor cells of the spiral organ. This happens with chronic purulent otitis media, adhesive otitis media, otosclerosis and Meniere's disease. (V.I. Usachev, 2000; Timen, Kuzyk, 2000) [3].

Many authors of scientific articles that investigated the relationship between organ-specific autoimmune diseases and SNHL, write about the presence of a statistically significant relationship between the underlying pathology and hearing loss or impairment.

Veldman (1984) describes the presence of the hematolabyrinth barrier, which is a kind of analogy to the blood-brain barrier. Due to this, the structures of the inner ear have a special immunological reactivity, when the regulation is disturbed, the mechanisms of auto aggression towards cells and ultrastructures are triggered [18].

Levent Renda (2015), in a study of hearing in children with AIT in the euthyroid phase, describes the presence of a statistically significant relationship between an increase in TPAb and TGAb levels and an increase in the thresholds of auditory sensitivity during tone audiometry. The author describes the lack of reliability when studying the influence of gender and age factors on hearing. Researchers believe that the so-called "bystander" effect, decreased immunotolerance of structures, cross-reactions, and genetic factors may explain the occurrence of bilateral LUTS in AIT [15].

W. Gawron et al (2004) describes the results of electrophysiological studies of auditory function in children with AIT without thyroid dysfunction. The studies were carried out using the registration of ABRs. The author found a statistically significant relationship between an increase in autoimmune activity in the thyroid gland and an increase in the latency of wave I and the duration of the peak intervals III - V. He explains this by the fact that receptors for alpha-thyroxine are present in the inner ear, which takes an active part in the normal formation of the inner ear. Another theory of the relationship between AIT and SNHL of these authors is the emergence of a specific autoimmune vasculitis and, as a consequence, a gradual deterioration of metabolism in the cells of the inner ear [8].

A. Arduc et al (2015), conducting tone audiometry in patients with AIT in the euthyroid phase, found a reliable direct correlation between an increase in TGAb concentration and an increase in the thresholds of auditory sensitivity. Neuronal degeneration, hyperproduction of endolymph, fibrous tissue proliferation, compression of the perilymphatic space and atrophy of the organ of Corti are some of the most likely etiological factors that cause hearing impairment in AIT in their opinion [4].

Changes in the length of the OHC up to 5% of the total are directly determined by the magnitude of the transmembrane voltage, and not by changes in ionic equilibrium, according to JoAnn McGee (2015). In addition, the relationship between stress and mobility observed among OHCs is highly non-linear. In contrast to the inner hair cells, the side wall of the OHC is densely saturated with particles, which are integral components of the cell membrane, and it is believed that these particles are protein oligomers [16].

Changes in the position and shape of the OHC are accompanied by currents that reflect non-linear capacitance. It is the movement of charged particles within the plasma membrane that is the driving force of contractility.

The electrically sensitive motor protein underlying this process was identified in 2000 and named prestin (SLC26A5), a modified anionic transport protein belonging to the family of proteins containing the soluble carrier SLC, 26 families, 5 rows. Antibodies to prestin, which were localized in the membranes of the OHC, induced the development of immunoreactivity, which inhibits the development of electromotility [5,6].

I would like to briefly describe the process of formation of electromotility. Recent studies indicate that intracellular Cl ions act as external sensors for charge voltage. In this model, Cl ions occupy a position in the intracellular region of the membrane protein prestin and move along an electrical gradient towards the extracellular region during depolarization. This movement of charge creates a corresponding change in the protein, reduces its surface area and shrinks the cell. During hyperpolarization, the opposite action occurs when Cl ions move to the extracellular space within the protein region, although the anion never moves to the extracellular space [7,17,18].

Violation of transcription of the gene encoding the protein prestin, which occurs due to the activation of organ-specific autoimmune diseases, such as AIT, may be the cause of hearing impairment. This theory can explain the unevenness and selectivity of impaired function of the OHC.

The aim of this study was to determine the OHC disturbance in patients with euthyroid AIT. Our task was to investigate AIT factors influence on hearing function in patients with no subjective sensations of hearing loss.

We studied hearing in patients with euthyroid AIT to assess the function of sound perception and determine the impact of elevated levels of TGAb and TPAb on the spiral organ cells.

Materials and methods. We selected patients with euthyroid AIT for this study. The main group consisted of 59 people with AIT. The control group was presented by 29 healthy individuals. Before the study patients were examined by an endocrinologist. In all patients the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4), free triiodothyronine (T3), TGAb, TPAb were determined. The function of the outer hair cells (OHC) was assessed by DPOAE registration. We estimated dependency of DPOAE data (signal/noise ratio (S/N)) on TPAb and TGAb levels. We registered DPOAE at frequencies of 1000 Hz, 1429 Hz, 2000 Hz, 2857 Hz, 4000 Hz, 5714 Hz and 8000 Hz. Then auditory brainstem responses (ABR) were evaluated. We used program Statistical Package for the Social Sciences 17 for statistical data. In addition, we perform correlation analysis between autoimmune activity in thyroid gland and OHC function.

Table 1. DPOAE data in the main group with AIT and control group at frequency range from 1000 Hz to 8000 Hz in the right (R) and left (L) ears (S/N ratio, dB)

Area (side) of registration/frequency (Hz)	AIT (n=59)	Control (n=29)	p
R1000	9,39±0,46	10,28±0,75	0,318
L1000	9,22±0,43	10,62±0,59	0,064
R1429	10,97±0,51	12,34±0,78	0,152
L1429	10,27±0,57	11,96±0,75	0,088
R2000	11,98±0,79	13,55±1,07	0,252
L2000	10,97±0,61	12,65±1,03	0,146
R2857	13,23±0,68	13<29±0,98	0,960
L2857	10,00±0,51	10,92±0,86	0,339
R4000	11,27±0,56	10,87±0,85	0,688
L4000	12,40±0,60	12,19±1,09	0,857
R5714	9,32±0,51	10,57±0,69	0,160
L5714	9,16±0,48	10,72±0,75	0,076
R8000	6,38±0,42	9,98±0,42	<0,001
L8000	7,43±0,51	9,10±0,63	0,045

Table 2. ABR data in the main group with AIT and control group, stimulation with 80 dB HL (peak latency, msec)

Left side of registration	AIT (n=59)	Control (n=29)	p
I peak	2,11±0,23	1,68±0,34	<0,001
III peak	3,81±0,26	3,23±0,29	0,719
V peak	5,81±0,34	5,79±0,27	0,807
interpeaks interval I-III	1,69±0,33	2,15±0,44	<0,001
interpeaks interval III-V	2,00±0,37	1,96±0,37	0,638
interpeaks interval I-V	3,70±0,39	4,11±0,44	<0,001

Results and discussion. The age of patients in the study ranged from 22 to 48 years and averaged on 33,25±6,32 years. Examination of thyroid gland function in patients of both groups showed that the average level of TSH in the main group was 2,74±0,83 mIU/ml, the average level of free T3 - 3,28±0,47 pg/ml, the average free T4 - 1,20±0,195 ng/dL, which corresponded to normal levels. TGAb average content in main group was 226,56±1,84 mIU/ml, in the control group - 76,21±11,04 mIU/ml. Levels of TPAb in the main group were on average at 64±2,31 IU/mL, in the control group - 14,83±1,39 IU/ml. The data show a significant increase in autoimmune activity indicators in the main group in comparison with the control group.

The data in table 1 showed that measuring of S/N index at a frequency of 8000 Hz in the right and left ears in the main group with AIT was decreasing significantly (6,38±0,42 dB and 7,43±0,51 dB) in comparison with control group (9,98±0,42 dB and 9,10±0,63 dB). S/N index at frequency of 5714 Hz in the right and left ears in the main group with AIT was no significant difference comparing with the control group.

The data is shown that patients with AIT have a violation of OHC function at frequencies of 5714 and 8000 Hz, damages at these frequencies do not always feel and they can proceed latently, before manifestation of more violent disorders.

The data in table 2 shows a statistically significant ($p<0,001$) increase of the latency of the peak I in the group of patients with AIT (2,11±0,23 msec) compared to the control group (1,68±0,34 msec). This indicate a delay of the signal transmission to the auditory nerve due to the damage in the OHC of patients with AIT.

The electric impulse transmission is not interrupted in the brain stem part of auditory pathway according to the inter-peak intervals registration. This is evidenced by the shortening of the inter-peak intervals I-III, I-V.

In order to show the relationship and to determine the dependence of the decrease in the function of OHC and increase the level of antibodies to the thyroid metabolism products, we conducted a correlation analysis. The type of interconnection between the two processes was reverse using the Pearson correlation coefficient, statistics were also established.

In figure 1, the right side is considered, at the frequency of 8000 Hz, in the diagram A of the seronegative persons (absence of elevated TPAb level in AIT), the correlation coefficient shows the feedback ($r=-0,164$) and statistically unreliable ($p=0,396$). Diagram B presents the link between TPAb and the function of the OHC in seropositive individuals. The Pearson coefficient is $-0,688$ ($p<0,001$), which characterizes this interconnection as inverse and statistically significant. That is, when increasing the TPAb levels the function of the OHC will be reduced.

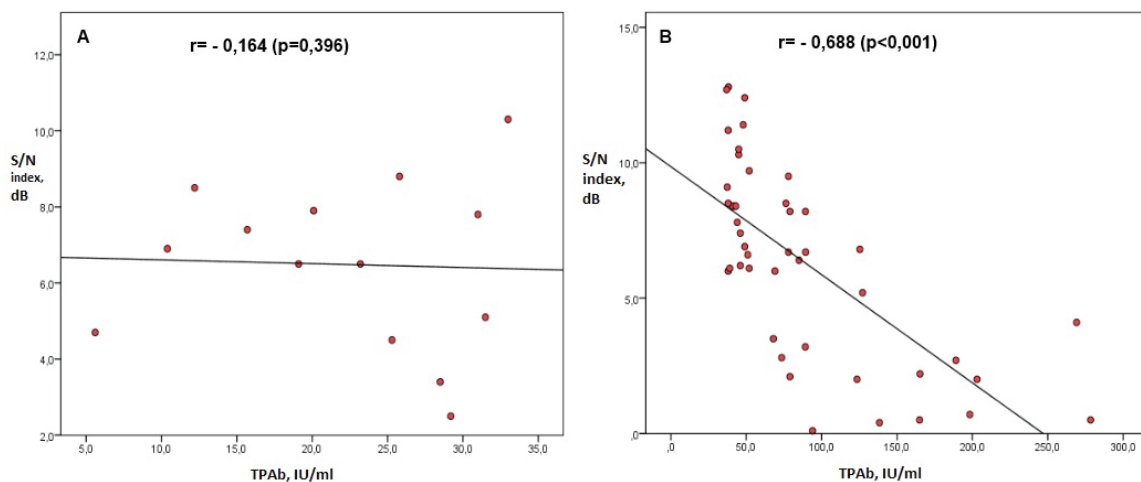


Fig.1. Correlation between the TPAb titles and the function of the right side OHC at a frequency of 8000 Hz (A is seronegative, B is seropositive)

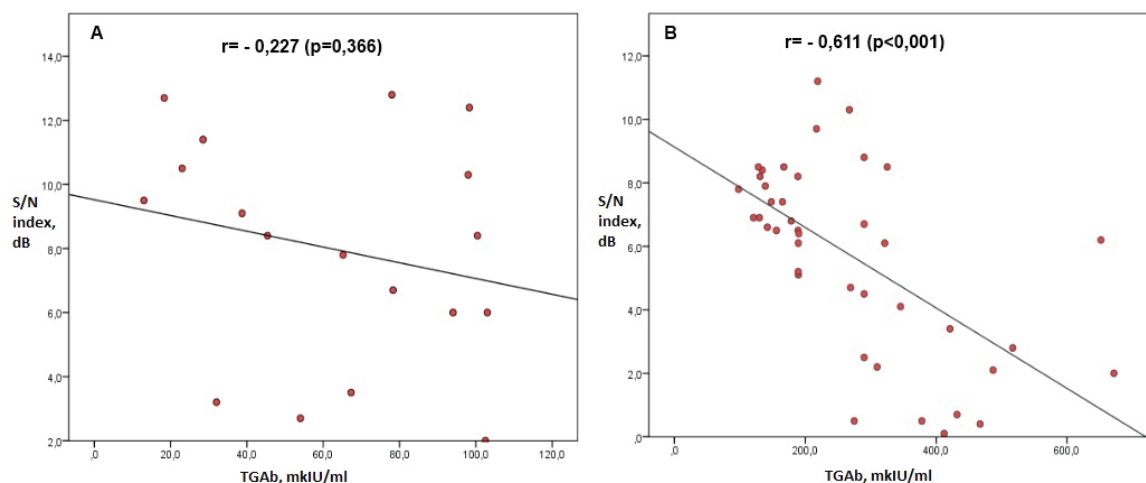


Fig.2. Correlation between the TGAb levels and the function of the right side OHC at a frequency of 8000 Hz (A is seronegative, B is seropositive)

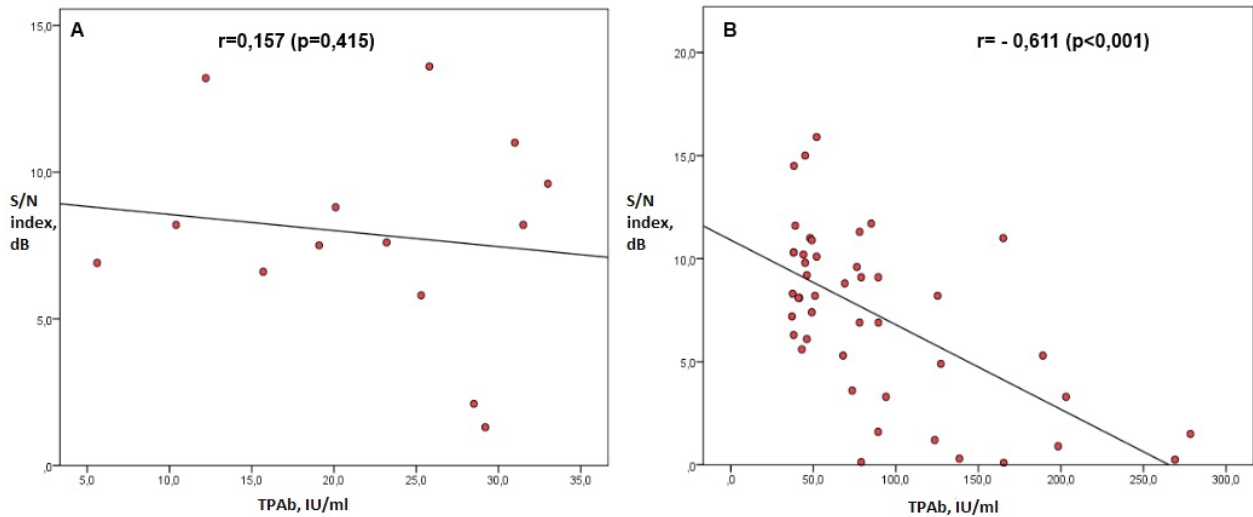


Fig.3. Correlation connection between the TPAb titles and the function of the left ear OHC at the frequency of 8000 Hz (A is seronegative, B is seropositive)

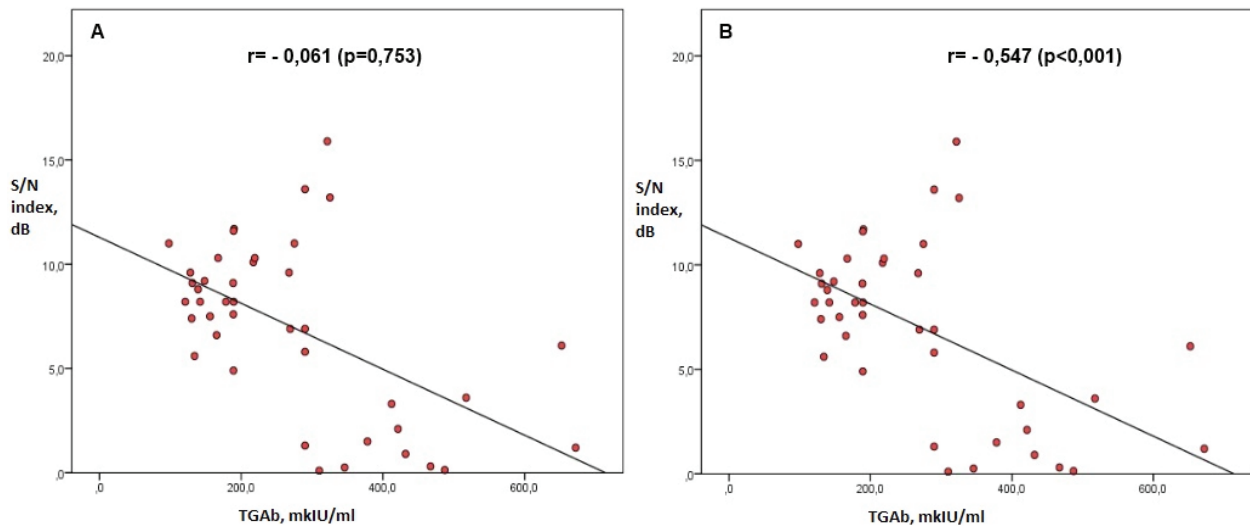


Fig.4. Correlation between the TGAb level and the function of the left ear OHC at a frequency of 8000 Hz (A is seronegative, B is seropositive)

Figure 2 in diagram A shows the correlation between the TGAb level and the S/N index, $r=-0,227$ at $p=0,366$. In seropositive for the level of TGAb individuals (Diagram B), a reverse and statistically significant correlation was found ($r=-0,611$, $p<0,001$). The results obtained in the analysis of Chart B indicate that, with increasing level of the TGAb leads to decreasing of the OHC function.

In figure 3, in the diagram A is the seronegative persons, the correlation coefficient shows a direct relation ($r = 0,157$), which is statistically unreliable ($p = 0,415$). Diagram B presents the link between TPAb and the function of the OHC in seropositive individuals. The Pearson coefficient is $-0,611$ ($p < 0,001$), which characterizes this interconnection as inverse and statistically significant.

Figure 4 shows the left ear, at a frequency of 8000 Hz, in diagram A, a correlation between the TGAb level and the S/N index is depicted, $r=-0,061$, $p=0,753$ - feedback, no statistically significant. In seropositive for the level of TGAb individuals (Diagram B), a reverse and statistically significant correlation was found ($r = -0,547$, $p < 0,001$). It means that raising of antibodies to thyroglobulin levels leads to decreasing of OHC function on the left ear of patients with AIT.

The registration of DPOAE and ABR revealed an increase in the frequency (number of cases) of dysfunction of the OHC in the main group. The lack of response when registering DPOAE in the frequency range 5714-8000 Hz is 37.3-40.7%, which is significantly (three times) and statistically significantly higher than this indicator in healthy individuals (13.8%). According to the results of registration of ABRs on both sides, there is an increase in the latency of the peak I in the subjects of the main group in relation to the control group. There is no lengthening of the peak intervals I-III and I-V in patients with AIT compared with healthy individuals on both sides of the study, which confirms the absence of dysfunction at the retrocochlear level.

Our results confirm and accomplish the existing data [7,8,9] on sensorineural hearing impairment in patients with euthyroid AIT. This suggests that it is advisable to study the function of the OHC by the DPOAE even in the case when patients with AIT do not complain of hearing impairment, since this will help to identify possible early changes in the function of the auditory receptor in such patients.

The results of the study confirm the existing ideas about the

relationship between hearing impairment and the activity of the autoimmune process in the thyroid gland. In addition, the correlation analysis showed that the deterioration of the OHC function in these patients is associated with an increase the levels of TPAb and TGAb in the blood. The ideas about the pathogenesis of euthyroid AIT are supplemented, a significant connection between the autoimmune process and the function of the outer hair cells is shown, when analyzing their function at a frequency of 8000 Hz.

Thus, in patients with AIT, the OHC function is characterized by different relationships with the indicators of the autoimmune process. With an increase in the frequency during the registration of DPOAE, the number of connections of the OHC function increases (at a frequency of 5714 Hz and at a frequency of 8000 Hz), which indicates an expansion of the pathogenetic mechanisms of the formation of hearing impairment, especially in the frequency range of 8000 Hz. In general, the deterioration of the OHC function in patients with AIT is associated with an increase in the blood levels of TPAb and TGAb.

The main pathogenetic essence of the pathological process in euthyroid AIT is the predominance of the function of the immune system in the form of the production of specific components of immunity (autoantibodies). The state and regulation of the thyroid gland function play a secondary role in the formation of the pathological process in these patients. The function of the OHC at a frequency of 8000 Hz is significantly associated with the autoimmune process; this is the leading mechanism in the pathogenesis of hearing impairment in euthyroid AIT.

We study the pathogenetic mechanism of the auditory system dysfunctions in patients with chronic autoimmune organ-specific disease. In the literature we did not find articles that would consider the possible mechanism of the development of sensorineural hearing loss in patients with autoimmune thyroiditis. Basically, the authors present information about the presence of hearing impairment in patients with thyroiditis in the form of simple facts, without conducting a correlation analysis, which shows the relationship of two pathogenetic processes.

Considering and analyzing the process of autoimmune damage to the thyroid gland and the process of outer hair cells dysfunction, the results show that patients have outer hair cells dysfunction in the frequency range 6000-8000 Hz at otoacoustic emission registration. This frequency range is higher than the speech frequency. Therefore, patients with functional disorders in the inner ear do not subjectively feel them.

Investigating the mechanisms of hearing impairments in patients with autoimmune thyroiditis, who don't have complaints from the auditory function, but have functional impairments, we are developing an algorithm for early diagnosis and thereby improve the early diagnosis of sensorineural hearing impairments. We will discover a problem at an early stage, the specialist has in his reserve time, which allows to approach the solution of the problem with lower financial costs and improve the patient's quality of life.

Conclusions. Study of dependency between DPOAE and ABR data and TPAb, TGAb levels indicated a statistically significant correlation between increased activity of autoimmune process seropositive persons of main group and decrease OHC function in the frequency range of 5714 - 8000 Hz.

The correlation analysis conducted between increasing the levels of TPAb, TGAb and the OHC function at a frequency of 8000 Hz showed that with increasing antibodies levels the function of the OHC degrades from both sides of the study.

REFERENCES

1. Олейник В.А. (2015) Аутоиммунный тиреоидит. // Здоровье Украины (электронный журнал), доступ к ресурсу: <http://health-ua.com/articles/2274>.
2. Черенько П.П. Взгляды на современное состояние тиреоидных заболеваний, принципы их диагностики и лечения. // Вестник научных исследований. – 2001. - vol. 4, с. 10-12.
3. Шидловская Т.В. Сенсоневральная тугоухость/ Т.В. Шидловская, Д.И. Заболотный, Т.А. Шидловская. - Киев: ЛОГОС, 2006.- 752 с. - (ТОВ «Принт Хаус» Бизнесполиграф»).
4. Arduc A., Isik S., Allusoglu S. (2015) Evaluation of hearing functions in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine (electronic journal)*, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963023>.
5. Ashmore J. Outer Hair Cells and Electromotility. // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Jul 1;9(7): a033522. doi: 10.1101/cshperspect.a.033522.
6. Bai JP, Navaratnam D, Santos-Sacchi J. Prestin kinetics and corresponding frequency dependence augment during early development of the outer hair cell within the mouse organ of Corti. // *Sci Rep*. 2019 Nov 11;9(1):16460. doi: 10.1038/s41598-019-52965-1. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Aug 27;10(1):14401.
7. Flint P.W., Haughey B.H., Lund V.J. (2015) Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery. // Canada: ELSEVIER.
8. Gawron W., Pospiech L., Noczenski A., Erendors-Raczkowska K. (2004) Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease. // *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, vol. 17, pp. 27–32.
9. Harris J.P., Ryan A.F. (1984) Immunobiology of the inner ear. // *Am J Otolaryngol.*, Vol. 5, pp. 418-425.
10. Harris J.P., Woolf., Ryan A.F. (1985) The elaboration of systemic immunity following inner ear immunization. *Am J Otolaryngol.*, Vol. 6, pp. 148-152.
11. Kirtane M.V., Souza C.E., Sanna M., Devaiah A.K. (2013) *Otology and Neurotology*. Noida, India: Thieme Medical (Gopsons Paper Limited).
12. Le TN, Blakley BW. Mannitol and the blood-labyrinth barrier. // *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Dec 11;46(1):66. doi: 10.1186/s40463-017-0245-8.
13. Nyberg S, Abbott NJ, Shi X, Steyger PS, Dabdoub A. Delivery of therapeutics to the inner ear: The challenge of the blood-labyrinth barrier. // *Sci Transl Med*. 2019 Mar 6;11(482): eaao0935. doi: 10.1126/scitranslmed. aao0935.
14. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26.
15. Renda L., Parlak M., Selc'uk O.T. (2015) Do antithyroid antibodies affect hearing outcomes in patients with pediatric euthyroid Hashimoto's thyroiditis? // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 79, pp. 2043-2049.
16. Siegmann EM, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018 Jun 1;75(6):577-584. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0190.
17. Santos-Sacchi J, Iwasa KH, Tan W. Outer hair cell electromotility is low-pass filtered relative to the molecular con-

formational changes that produce nonlinear capacitance. // J Gen Physiol. 2019 Dec 2;151(12):1369-1385. doi: 10.1085/jgp.201812280. Epub 2019 Nov 1.

18. Vavakou A, Cooper NP, van der Heijden M. The frequency limit of outer hair cell motility measured in vivo. // Elife. 2019 Sep 24;8: e47667. doi: 10.7554/eLife.47667.

19. Veldman J.E., Roord J.J., O'Connor A.F., Shea J.J. () Autoimmunity and inner ear disorders an immune-complex mediated SNHL.// Laryngoscope. - 1984. - vol. 94, pp. 501-507.

SUMMARY

OTOACOUSTIC EMISSION AND AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Tarasenko M., Dieieva Yu., Naumenko A.

Bogomolets National Medical University, Department of Otorhinolaryngology, Kiev, Ukraine

The function of the outer hair cells (OHC) in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis (AIT) was investigated in frequency range of 1000 - 8000 Hz. Our aim was to measure of AIT factors influence on auditory function in patients with no subjective sensations of hearing loss. For this study we selected patients with euthyroid AIT. Patients average age on 33,25±6,32 years. The main group consisted of 59 people. The control group was presented by 29 relatively healthy individuals, without AIT and normal hearing function. Each patient was determined the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4), free triiodothyronine (T3), thyroid peroxidase antibodies (TPAb), thyroglobulin antibodies (TGAb). The function of OHC of the inner ear was assessed by the registration of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and auditory brainstem response (ABR) evaluation. We estimated dependency of DPOAE data on TPAb and TGAb levels in the patients' blood tests. We used program Statistical Package for the Social Sciences 17 for statistical data. In the study of dependency between DPOAE and ABR's data and TPAb, TGAb levels we indicated a statistically significant correlation between increased activity of autoimmune process and decrease OHC function in the frequency range of 5714 - 8000 Hz.

Keywords: autoimmune thyroiditis, sensorineural hearing loss, otoacoustic emission, auditory brainstem response, statistical analysis.

РЕЗЮМЕ

ОТОАКУСТИЧЕСКАЯ ЭМИССИЯ И РЕАКЦИЯ СЛУХОВОГО ПОТОКА МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Тарасенко М.В., Науменко А.Н., Деева Ю.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра оториноларингологии, Киев, Украина

Цель исследования - анализ влияния факторов аутоиммунного тиреоидита на слуховую функцию у пациентов без субъективных ощущений потери слуха.

Исследована функция наружных волосковых клеток

(НВК) у пациентов с эутиреоидным аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) в диапазоне частот 1000-8000 Гц.

Наблюдались 59 пациентов с эутиреоидным АИТ (основная группа), средний возраст - 33,25±6,32 года. Контрольную группу составили 29 здоровых лиц без АИТ и с нормальной функцией слуха. У пациентов определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (Т3), антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО), антител к тиреоглобулину (АТТГ). Функцию НВК внутреннего уха оценивали путем регистрации продукта искажения отоакустической эмиссии (ПШОАЭ) и слухового ответа мозга при регистрации слуховых вызванных потенциалов (СПВ). Проведена оценка зависимости данных ПШОАЭ от уровней АТПО и АТТГ в анализах крови пациентов. Статистическая обработка данных проведена посредством программы Statistical Package for the Social Sciences 17.

В результате исследования зависимости между данными ПШОАЭ и СВП и уровнями АТПО, АТТГ установлена статистически значимая корреляция между повышенной активностью аутоиммунного процесса и снижением функции НВК в диапазоне частот 5714-8000 Гц.

რეზიუმე

აუტოიმიუნური თირეოიდის მქონე პაციენტების სმენითი ფუნქციის მახასიათებლები ოტოაკუსტიკური ემისიის და სმენით გამოწვეული პოტენციალების რეგისტრაციის შედეგების მიხედვით

მ.ტარასენკო, ა.ნ.ნაუმენკო, ი.დეევა

ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოტორინოლარინგოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აუტოიმიუნური თირეოიდის ფაქტორების გავლენის ანალიზი სმენის დაკარგვის სუბიექტური შეგრძნების არმქონე პაციენტების სმენით ფუნქციაზე.

პაციენტებში ეუთოროიდული აუტოიმიუნური თირეოიდით გამოკვლეულია გარეთა სასმენი ბუსუსოვანი უჯრედები სისშირულ დიაპაზონში 1000-8000 ჰც.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 59 პაციენტი ეუთოროიდული აუტოიმიუნური თირეოიდით (ძირითადი ჯგუფი), საშუალო ასაკი - 33,25±6,32 წელი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 29 ჯანმრთელმა პირმა, აუტოიმიუნური თირეოიდის გარეშე და ნორმალური სმენითი ფუნქციით. პაციენტებს განესაზღვრა თირეოტროპული ჰორმონის, თავისუფალი თიროქსინის, თავისუფალი ტრიოთრონინის, თირეოიდული პეროქსიდაზის მიმართ ანტისხეულების და თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაცია.

შიდა ყურის გარეთა სასმენი ბუსუსების ფუნქცია შეფასდა ოტოაკუსტიკური ემისიის პროდუქტის გადახრის და სმენით გამოწვეული პოტენციალების რეგისტრაციის საშუალებით. ჩატარებულია ოტოაკუსტიკური ემისიის პროდუქტის გადახრის მონაცემების დამოკიდებულების შეფასება თირეოიდული პეროქსიდაზის მიმართ ანტისხეულების და თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულების დონესთან.

მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა პროგრამით Statistical Package for the Social Sciences 17. კვლევის შედეგების მიხედვით დადგენილია მნიშ-

ვნელოვანი კორელაცია აუტომუნური პროცესის მონაცემულ აქტივობასა და გარეთა სასმენი ბუსუსების ფუნქციის შორის სიხშირულ დიაპაზონში 5714-8000 ჰც.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВИДОВОГО СОСТАВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОФЛОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИСУИТОМ

¹Ремизова Е.А., ¹Амхадова М.А., ¹Русанова Е.В., ²Картон Е.А., ²Зарецкая Э.Г., ³Михайлов А.В.

¹ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского";

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

³Первый МГМУ им.И.М.Сеченова, Москва, Россия

Одонтогенные воспалительные заболевания придаточных пазух носа являются часто встречающейся патологией в практике челюстно-лицевого хирурга, оториноларинголога и хирурга-стоматолога. Риск-фактором их развития является наличие околоверхушечного воспалительного процесса моляров и премоляров верхней челюсти [1,2]. В общем количестве одонтогенных верхнечелюстных синуситов высока доля случаев, вызванных грибковой флорой, при этом развитие заболевания связано с проведением эндодонтического лечения моляров и премоляров и введением в полость пазухи пломбировочного материала, являющегося питательным субстратом для возбудителя заболевания – *Aspergillus fumigatus* [3-6].

Заболеемость одонтогенным верхнечелюстным синуситом, осложненным перфорацией верхнечелюстной пазухи, связана со следующими факторами: ошибочные действия врача и осложнения при удалении моляров и премоляров зубов верхней челюсти; воспалительные процессы в периапикальных тканях зубов, вызывающие резорбцию костной ткани альвеолярного отростка в проекции дна верхнечелюстной пазухи, а также топографо-анатомические особенности строения верхней челюсти, обуславливающие большой объем полости верхнечелюстной пазухи и близость корней дистальной группы зубов к ней (пневматический тип строения верхней челюсти) [7,8]. При перфорации интактной верхнечелюстной пазухи развитие заболевания непосредственно связано с инфицированием пазухи спустя свищевой ход микрофлорой полости рта [9], а при хроническом одонтогенном синусите перфорация усугубляет течение воспалительного процесса [10]. Постоянная миграция высоко патогенных микроорганизмов из полости рта способствует поддержанию хронического воспалительного процесса и создает широкий полимикробный спектр, требующий тщательного подбора медикаментозной терапии [11].

Таким образом, назначению антибактериальных препаратов в комплексном лечении верхнечелюстного синусита должно уделяться достаточное внимание [12], при этом, к применению предлагаются препараты различных групп. По данным ряда авторов, предпочтение отдается защищенным аминопеницилинам [13]. Имеются сообщения о применении в качестве рациональной антибактериальной терапии

клиндамицина и цефотаксима [14]. Фторхинолоны с широким спектром действия также являются перспективными при смешанных (аэробно-анаэробных) инфекциях [15]. К системным антибактериальным препаратам при необходимости добавляют местные. Так, аэрозоль Биопарокс (фузафунгин) обладает сочетанным антибактериальным и противовоспалительным эффектом, что подтверждено клиническими исследованиями [16]. Рекомендованы также к применению спреи на основе фрамицетина и неомидина [17].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные комплексному лечению одонтогенных верхнечелюстных синуситов, вопрос выбора антибактериальных препаратов остается открытым [18]. Назначения не всегда опираются на данные микробиологического исследования, в ряде случаев делаются эмпирически. В связи с большим многообразием флоры и обязательным присоединением одонтогенных микроорганизмов, не всегда целесообразно применением схем лечения, рекомендованных в терапии риногенных синуситов [19].

Цель исследования - оценка видового состава микрофлоры у пациентов с различными формами одонтогенного верхнечелюстного синусита (грибковый синусит, синусит, осложненный перфорацией пазухи) и определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, наиболее часто назначаемым для лечения верхнечелюстного синусита.

Материал и методы. С целью оценки видовой принадлежности микрофлоры верхнечелюстной пазухи проведено микробиологическое исследование у 230 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет, находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом «одонтогенный верхнечелюстной синусит». В исследование включены 155 пациентов с перфоративными формами одонтогенного верхнечелюстного синусита, из них 80 со сформированным оро-антральным соустьем длительностью существования от 2 недель и 75 пациентов с интраоперационными перфорациями верхнечелюстной пазухи, когда в ходе оперативного вмешательства требовалось удаление причинного зуба и 75 пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом, осложненным наличием грибковых колоний в полости пазухи (рис. 1).



Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от формы заболевания

В качестве материала для микробиологического исследования взяты мазки из полости верхнечелюстной пазухи, а при малом размере оро-антрального соустья – промывные воды из полости пазухи, полученные при введении стерильного физиологического раствора. У пациентов со сформированным эпителизированным оро-антральным соустьем исследования проводились в предоперационном периоде. У пациентов с грибковыми формами синусита и пациентов с интраоперационными перфорациями верхнечелюстной пазухи забор исследуемого материала проводился непосредственно после трепанации пазухи во время хирургического вмешательства.

Исследование материала осуществлялось на базе лаборатории клинической микробиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Идентификацию выделенных

чистых культур осуществляли классическими микробиологическими методами, а также с помощью автоматического анализатора miniAPI. Процент обсемененности проб клинического материала рассчитывали как отношение количества выделенных культур к количеству проб с наличием роста.

Чувствительность выделенной микрофлоры определялась на среде Мюллера-Хинтон (BioMerieux) диско-диффузионным методом по отношению к антибактериальным препаратам широкого спектра действия, наиболее часто назначаемым в стоматологической практике – защищенные аминопенициллины (амоксиклав), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефепим, цефотаксим), фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин), линкозамиды (линкомицин), макролиды (кларитромицин). В исследование также включены антибактериальные препараты, входящие в состав назальных спреев, назначаемых в пред- и послеоперационном периоде – фрамицетин, неомицин, полимиксин.

Результаты и обсуждение. При оценке результатов микробиологического исследования у 155 пациентов с перфорациями верхнечелюстной пазухи проб без роста микробных культур не выявлено. У 149 (96,13%) пациентов микробный пейзаж был представлен ассоциациями из нескольких микроорганизмов: у 67 (43,23%) пациентов - ассоциации из двух микробных культур, у 61 (39,35%) – из трех микробных культур, у 18 (13,3%) пациентов – из четырех микробных культур. У 6 (3,87%) пациентов микробный пейзаж представлен одной микробной культурой – *Moraxella* spp. Средняя обсемененность проб составила 2.63 (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика микробного пейзажа в исследуемой группе пациентов (n=155)

Показатели	Количество проб		Количество культур
	Абс. значение	%	
Пробы без роста	0	0	0
Монокультура	6	3,87	6
Ассоциации 2 компонентные	67	43,23	134
Ассоциации 3 компонентные	61	39,35	183
Ассоциации 4 компонентные	21	13,55	84
Всего	155	100	407

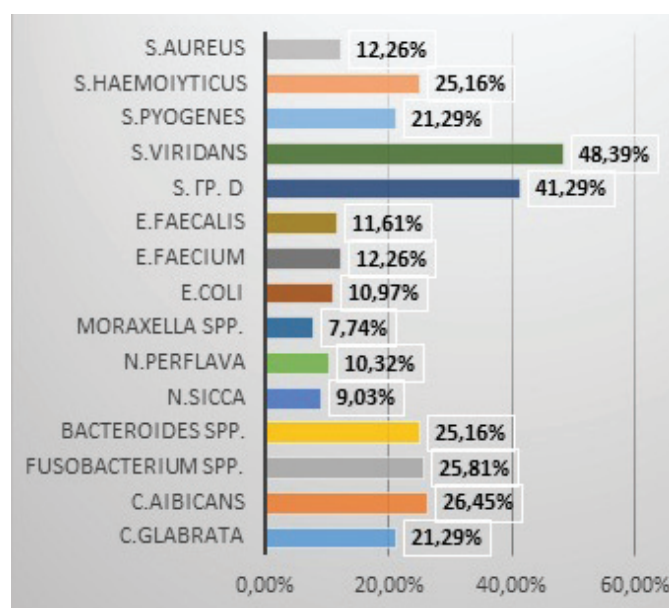


Рис. 2. Микробный пейзаж у пациентов с перфоративными формами одонтогенного верхнечелюстного синусита (n=155)

У большинства исследуемых пациентов выявлена кокковая флора, среди которой преобладали грамположительные кокки: *S.viridans* – у 75 (48,39%) пациентов, *S.gr.D* – у 64 (41,29%), в меньшем количестве зафиксированы *S.haemolyticus* - 39 (25,16%) пациентов, *S.pyogenes* - 33 (21,29%), *S.aureus* - 19 (12,26%) пациентов, и энтерококки: *E.faecium* – 19 (12,26%), *E.faecalis* – 18 (11,61%) пациентов.

В пределах 10% от общего числа пациентов выделены факультативно-анаэробные палочки: *Moraxella spp.* – 7,74% (n=12), *E.coli* – 10,97% (n=17), *N.sicca* – 9,03% (n=14), *N.perflava* – 10,32% (n=16). В большем значении в сравнении с факультативными анаэробами получены облигатные анаэробы: у 40 (25,81%) пациентов выявлены *Fusobacterium spp.*, у 39 (25,16%) пациентов – *Bacteroides spp.* Выявлены также патогенные штаммы грибов рода *Candida*: *C.albicans*– 41 (26,45%) пациентов и *C.glabrata* – 33 (21,29%) пациентов (рис. 2).

Для проведения сравнительного анализа видового состава микрофлоры в зависимости от длительности существования оро-антрального соустья пациенты разделены на две подгруппы: В I подгруппу включены 80 пациентов с длительно существующим оро-антральным соустьем, а во II подгруппу – 75 пациентов с интраоперационными перфорациями верхнечелюстной пазухи. Выявлены значительные различия в видовом составе возбудителей. Так, *S.pyogenes* обнаружены только у пациентов I подгруппы – 33 (41,25%). В то же время значения *S.gr.D* в обеих подгруппах отличались незначительно – 42,5% и 40%, соответственно, так

же, как и *S.gr.viridans* – 48,75% и 48,8%, соответственно, и *E.coli* – 11,25% и 10,66%, соответственно. *E. faecalis*, *E. faecium* выявлены только в I подгруппе у 22,5% и 23,75%, соответственно.

Исключительно в I подгруппе у 30 (37,5%) пациентов выделены нейссерии. При этом *S.haemolyticus* и *S.aureus* выявлены только в подгруппе с интраоперационными перфорациями пазухи (II подгруппа) в 52,0% и 25,33%, соответственно, в концентрации 10^3 - 10^4 КОЕ/мл.

Микроорганизмы, характерные для риногенных синуситов (*Moraxella spp.*) встречались только при интраоперационных перфорациях (II группа) в 20% случаях. Облигатные анаэробы (*Fusobacterium spp.* *Bacteroides spp.*) встречались преимущественно у пациентов с длительно существующими перфорациями (50,0% и 43,8%), а при интраоперационных перфорациях выявлены только *Bacteroides spp.* - 9%.

Появление патогенных штаммов грибов рода *Candida* зафиксировано в обеих группах, но при длительно существующих перфорациях доля их содержания была больше, чем при интраоперационных перфорациях, больше было и видовое разнообразие патогенных грибов: *C.albicans* - у 38 (47,5%) пациентов, *C.glabrata* – у 33 (41,25%). В группе с интраоперационными перфорациями пазухи патогенные грибы представлены только штаммами *C.albicans* - 17,33% (таблица 2).

В таблице 3 представлена характеристика микробного пейзажа у пациентов с грибковыми формами одонтогенного верхнечелюстного синусита.

Таблица 2. Сравнительная характеристика микробного пейзажа в группах

№ п/п	Микроорганизм	I подгруппа (n=80)			II подгруппа (n=75)		
		Частота встречаемости		Концентрация (КОЕ/мл)	Частота встречаемости		Концентрация (КОЕ/мл)
		Кол-во чел.	%		Кол-во чел.	%	
1.	<i>S.aureus</i>	0	0	-	19	25.33	10^4
2.	<i>S. haemolyticus</i>	0	0	-	39	52.0	10^4
3.	<i>S. viridans</i>	39	48.75	10^4	36	48.0*	10^4
4.	<i>S. pyogenes</i>	33	41.25	10^3	0	0	-
5.	<i>S. группы D</i>	34	42.5	10^4	30	40.0*	10^4
6.	<i>E.faecalis</i>	18	22.5	10^3	0	0	-
7.	<i>E.faecium</i>	19	23.75	10^3	0	0	-
8.	<i>Neisseria spp</i>	30	37.5	10^3	0	0	-
9.	<i>E.coli</i>	9	11.25	10^3	8	10.66*	10^3
10.	<i>Moraxella spp.</i>	0	0	-	12	16.0	10^4
11.	<i>Bacteroides spp.</i>	32	40.0	10^4	7	9.33**	10^5
12.	<i>Fusobacterium spp.</i>	40	50.0	10^4	0	0	-
13.	<i>Candida albicans</i>	38	47.5	10^2	13	17.33**	10^2
14.	<i>Candida glabrata</i>	33	41.25	10^2	0	0	-

* - $p > 0.05$ в сравнении с I подгруппой статистически значимых различий не выявлено;

** - $p < 0.05$ в сравнении с I подгруппой

Таблица 3. Характеристика микробного пейзажа в исследуемой группе пациентов (n=75)

Показатели	Количество проб		Количество культур
	Абс. значение	%	
Пробы без роста	0	0	0
Монокультура	25	33.3	25
Ассоциации 2 компонентные	32	42.6	64
Ассоциации 3 компонентные	18	24.1	54
Ассоциации 4 компонентные	0	0	0
Всего	75	100	143

У 75 пациентов с грибковыми формами одонтогенного верхнечелюстного синусита проб без роста микроорганизмов не получено. При этом число мономикробных проб было выше, чем у пациентов с перфорациями верхнечелюстной пазухи - 25 (33,3%). У 32 (42,6%) пациентов микробный пейзаж представлен ассоциациями из двух микробных культур, у 18 пациентов (24,1%) – ассоциациями из трех микробных культур. Средняя обсемененность проб составила 1.91 (таблица 3).

У пациентов данной группы отмечено также преобладание кокковой флоры: *S. haemolyticus* – у 34 (45,3%) пациентов, *S. viridans* – у 27 (36,0%), реже обнаруживались *S. gr. D* – у 14 (18,6%), *S. pyogenes* – у 14 (18,6%), *S. aureus* – у 7 (9,33%). Энтерококки выделены у 8 (10,66%) пациентов и представлены только *E. faecalis*.

Риногенные микроорганизмы, представленные *Moraxella spp.*, зафиксированы у 25 (33,3%) пациентов с грибковыми телами верхнечелюстной пазухи. При этом облигатные анаэробы, представленные *Bacteroides spp.* и *Fusobacterium spp.*, отмечены у 6 (8%) и 7 (9,3%) пациентов, соответственно.

У пациентов с грибковыми формами одонтогенного верхнечелюстного синусита, в отличие от группы с перфорациями верхнечелюстной пазухи, наличия микроорганизмов вида *Neisseria spp.* и *E. coli* не выявлено. Случаев контаминации пазухи патогенными грибами рода *Candida* также не зафиксировано (рис. 3).

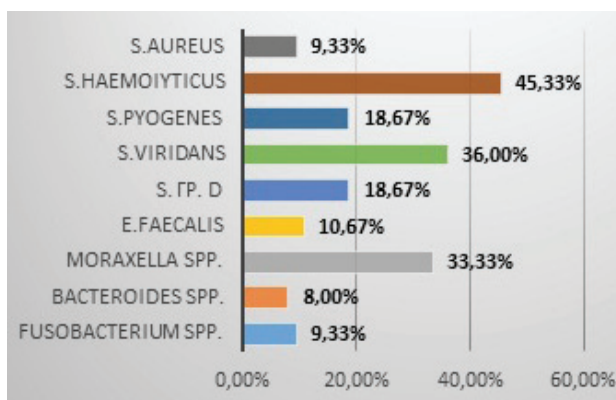


Рис. 3. Микробный пейзаж у пациентов с грибковыми формами одонтогенного верхнечелюстного синусита (n=75)

В исследовании дана оценка антибиотикоустойчивости микроорганизмов, выделенных у пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом.

При оценке чувствительности к антибактериальным препаратам микроорганизмов, выделенных у пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом выявлено, что все выделенные стрептококки высоко восприимчивы к амоксициллину клавулолату (90%), также высока (более 85%) чувствительность к цефалоспорином, причем к цефалоспорином IV поколения показатели чувствительности оказались незначительно выше, чем к препаратам III поколения. *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. группы D* демонстрировали восприимчивость к фторхинолонам (90% и более), в то же время энтерококки оказались резистентны к данной группе препаратов.

Выделенные группы стрептококков проявили высокую чувствительность к неомицину и фрамицетину (90%) и резистентность к полимиксину В и линкомицину. Низкой оказалась чувствительность энтерококков к амикацину, кларитромицину, у других выделенных стрептококков восприимчивость к ним также была невысока (60-65%). При этом чувствительность энтерококков к доксициклину оказалась выше, чем у других стрептококков и составила 85%. Выделенные культуры также оказались высоко восприимчивы к ванкомицину (80%) и имипенему (свыше 90%) (рис. 4).

Выделенные стафилококки и нейссерии высоко чувствительны к фторхинолонам, защищенным пенициллинам (90-95%), а также к цефалоспорином, к препаратам IV поколения восприимчивость несколько выше (90-95%), чем к препаратам III поколения (80-85%). Данные микроорганизмы, так же, как и стрептококки, высоко чувствительны к имипенему, неомицину и фрамицетину, резистентны к полимиксину В, линкомицину и кларитромицину. Стафилококки чувствительны к ванкомицину (70% образцов), в то время, как выделенные нейссерии резистентны к данному препарату.

Нейссерии, в отличие от стафилококков (около 40% образцов резистентны), оказались восприимчивы к доксициклину (80%). Вышеописанные микроорганизмы также чувствительны к амикацину (рис. 5).

Полученные образцы облигатных и факультативных анаэробов оказались высоко чувствительны к защищенным аминопенициллинам и фторхинолонам различных поколений (ципрофлоксацин, офлоксацин). У факультативных анаэробов отмечена высокая чувствительность ко всем исследуемым антибиотикам (амикацин, неомицин, фрамицетин), в то время как у облигатно-анаэробных грамотрицательных палочек наблюдалась резистентность к антибактериальным препаратам данной группы. Выделенные анаэробные микроорганизмы также оказались резистентны к линкозамидам (линкомицин) и ванкомицину.

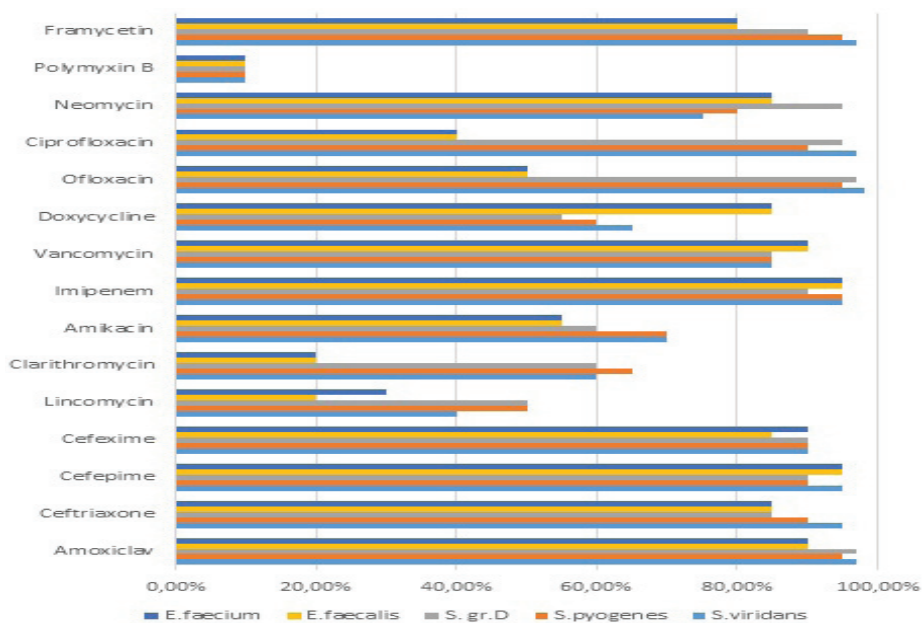


Рис. 4. Чувствительность к антибактериальным препаратам выделенных стрептококков

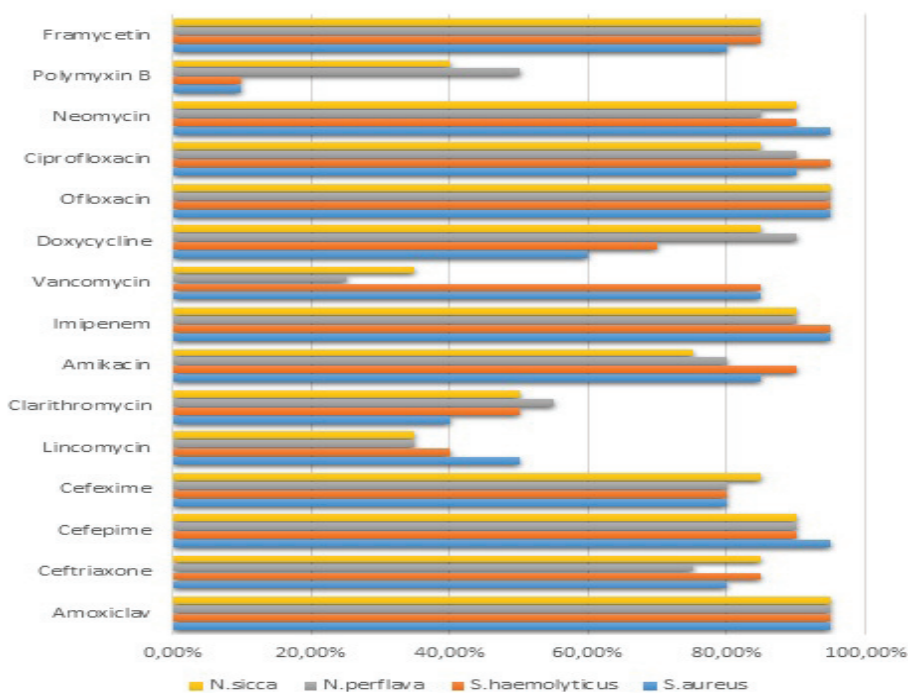


Рис. 5. Чувствительность к антибактериальным препаратам выделенных стафилококкови нейссерий

У облигатно-анаэробных микроорганизмов (бактероиды, фузобактерии) отмечалась резистентность к полимиксину В, доксициклину, линкомицину и ванкомицину. К макролидам (klarитромицин) определена чувствительность в пределах 80-85% от всех исследованных образцов, к имипенему – свыше 90%, к цефалоспорином III и IV поколения – не выше 70%. *Moraxella* spp. высоко чувствительны ко всем исследованным цефалоспорином (свыше 90%), klarитромицину, имипенему, полимиксину В, резистентны к линкомицину и ванкомицину.

Чувствительность *E. coli* к цефалоспорином оставалась невысокой (около 70%), также как и к тетрациклином (доксициклин). Отмечалась резистентность данного микроор-

ганизма к линкомицину, ванкомицину, klarитромицину и высокая чувствительность к полимиксину В (90%) (рис. 6).

При оценке видового состава микрофлоры обращает на себя внимание значительная частота встречаемости грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки) при различных формах одонтогенного верхнечелюстного синусита. Микрофлора, характерная для воспалительных процессов риногенной этиологии (*Moraxella* spp.), практически не отмечается при перфоративных формах одонтогенного верхнечелюстного синусита, однако фиксируется у значительного числа пациентов с грибковыми колониями в полости верхнечелюстной пазухи. Большое разнообразие видов микро-

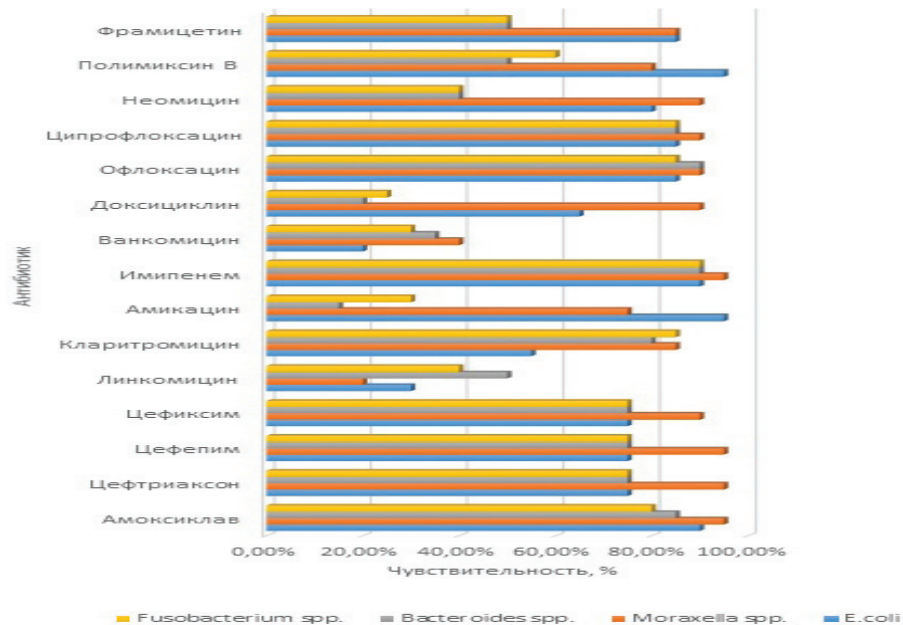


Рис. 6. Чувствительность к антибактериальным препаратам выделенных факультативных и облигатных анаэробов

организмов (а также кооперация их в многокомпонентные ассоциации) характерно для перфоративных форм одонтогенного верхнечелюстного синусита, причем длительность существования оро-антрального соустья оказывает влияние на видовой состав микрофлоры. Для одонтогенных синуситов, осложнённых наличием оро-антрального соустья, характерно выявление микроорганизмов, колонизирующих ротовую полость (облигатные и факультативные анаэробы, энтерококки, грибы рода *Candida*).

При оценке антибиотикочувствительности подтверждены данные отечественных и зарубежных авторов об эффективности защищенных аминопенициллинов и фторхинолонов в лечении одонтогенных верхнечелюстных синуситов. По результатам нашего исследования, к вышеуказанным препаратам высокую чувствительность демонстрировали кокки, выделенные факультативные и анаэробные организмы. Определена также высокая чувствительность микроорганизмов к цефалоспорином III и IV поколения. Согласно полученным данным, назначение ранее рекомендованных линкозамидов и макролидов не эффективно в связи с резистентностью к данным препаратам большинства выделенных микробных культур. В ходе анализа данных микробиологического исследования определено, что входящие в состав назальных спреев препараты – фрамицетин и неомицин с полимиксином В эффективны в отношении микробных культур, выделяемых при перфорациях верхнечелюстной пазухи. Обращает на себя внимание высокая чувствительность к данным препаратам анаэробов, среди которых часто обнаруживаются штаммы, резистентные к пенициллинам и цефалоспорином.

Выводы. При оценке видовой состава микрофлоры верхнечелюстной пазухи при одонтогенных верхнечелюстных синуситах выявлены значительные различия в зависимости от формы заболевания. Больше разнообразие микроорганизмов как риногенных, так и одонтогенных при одонтогенном синусите, осложненном перфорацией верхнечелюстной пазухи, подтверждает данные о миграции микроорганизмов из полости рта в полость пазухи спустя оро-антральное соустье и оказывает отрицательное влияние на течение заболевания.

Полимикробный спектр, особенно при длительно существующих перфорациях верхнечелюстной пазухи, и высокий процент среди выделенных микроорганизмов анаэробов обуславливает целесообразность сочетания двух антибактериальных препаратов – системного и местного. Обращает на себя внимание частота встречаемости штаммов патогенных грибов рода *Candida*, что также требует назначения соответствующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яровая Л.А., Глыбина Н.А., Веселова Ю.В., Проница Н.А. Одонтогенный гайморит как результат хронического леченного и нелеченного периодонтита. // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratore*. – 2015. – Т.2. - № 21. – С.159-161.
2. Noel J.E., Teo N.W., Divi V., Nayak J.V. Use of pediculated-nasoseptal flap for pathologic oroantral fistula closure. // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2016. – Apr.; 74 (4): 704.
3. Parikh S.S., Chan S., Agrawal S.K., Hwang P.H., Salisbury C.M., Rafii B.Y., Varma G., Salisbury K.J., Blevins N.H. Integration of patient-specific paranasal sinus computed tomographic data into a virtual surgical environment. // *Am. J Rhinol Allergy*. – 2009. – Jul-Aug – 23(4):442-447.
4. Сысолятин С.П., Логинова О.В., Палкина М.О., Солоп М.В. Роль химического состава пломбировочного материала в развитии неинвазивных грибковых синуситов. // *Материалы международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии»*. СПб 2009. С.218-219.
5. Saedi B, Sadeghi M, Seilani P. Endoscopic management of rhinocerebral mucormycosis with topical and intravenous amphotericin B. // *J Laryngol Otol*. – 2011 – Aug – 125(8):807-810.
6. Сысолятин С.П., Лопатин А.С., Быстрова О.В., Шабалина А.Э., Палкина М.О., Солоп М.В., Байдик О.Д. Анализ последствий выведения в верхнечелюстную пазуху стоматологических пломбировочных материалов. // *Российский стоматологический журнал*. 2011. №4. С.21-23.
7. Щипский А.В., Мухин П.Н. Способ пластики оро-ан-

трального сообщения васкуляризованным субэпителиальным небным лоскутом. // Российский стоматологический журнал. – 2010. – №6. С.37-38.

8. Шулаков В.В., Лузина В.В., Царев В.Н., Бирюлев А.А., Зуева А.А. Одонтогенные перфорации верхнечелюстных пазух: причины развития осложнений и принципы их предупреждения. // Стоматолог. 2011. №1. С.22-27.

9. Забаков Ж.С. Закрытие дефекта дна верхнечелюстной пазухи с использованием клеевой композиции ТахоКомб. Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.14, 14.01.17// ФГБОУ ВПО Кабардино-Балкарский Государственный университет им. Х.М. Бербекова. Нальчик, 2016.

10. Малышева Л.Ю., Латышина Л.С., Долгушин И.И. Особенности клиничко-иммунологического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в зависимости от продолжительности заболевания. // Уральский медицинский журнал. – 2013 - №5 (110). – С.65-67.

11. Ремизова Е.А., Русанова Е.В., Амьере Янес Е.Е., Сипкин А.М., Ильин М.В. Микрофлора при перфоративном одонтогенном верхнечелюстном синусите. // Врач - 2017. - №7. - С. 70-73.

12. Mishra A.K., Sinha V.R., Nilakatan A., Singh D.K. Rhinosinusitis associated with post-dental extraction chronic oroantral fistula: outcomes of non-surgical management comprising antibiotics and local decongestion therapy. // J. Laryngol Otol. – 2016. – Jun. – № 130(6). – P.545-53.

13. Харламов А.А. Рациональные протоколы фармакотерапии одонтогенных синуситов. // Эндодонтия Today. – 2013. - №3. – С.19-21.

14. Puglisi S., Privitera S., Serra A., Garotta M., Blandino G., Speciale A. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis. // J. Med. Microbiol. – 2011. – № 60(Pt 9). – P.1353-1359.

15. Царев В.Н., Шулаков В.В., Ипполитов Е.В., Лузина В.В., Бирюлев А.А. Диагностика и лечение пациентов с одонтогенным перфоративным верхнечелюстным синуситом. // Российский стоматологический журнал. – 2013. – №2: 32 -35.

16. Добрецов К.Г., Коленчукова О.А., Сипкин А.В. Изучение состава микробной флоры и местного иммунитета у больных с острым риносинуситом при лечении новой формой Биопарокса. // Российская оториноларингология. – 2010. - №6. - С.106-107.

17. Шахова Е.Г. Синуситы: клиника, диагностика, медикаментозное лечение. // Вестник ВолГМУ. – 2006. - №4. –С.79-85.

18. Zir M., Dreiseidler T., Rothamel D., Buller J., Peters F., Zöller J.E., Kreppel M. Odontogenic sinusitis maxillaris: a retrospective study of 121 cases with surgical intervention. // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2017. – Apr. – №45(4). – P.520-525.

19. Сипкин А.М., Чукумов Р.М., Ремизова Е.А. Перфоративный одонтогенный верхнечелюстной синусит. Современный взгляд. // Стоматология Казахстана. – 2017. – № 1(13). 56-68.

SUMMARY

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE SPECIES COMPOSITION AND SENSITIVITY OF MICROFLORA IN PATIENTS WITH ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS

¹Remizova E., ¹Amkhadova M., ¹Rusanova E. ²Zaretskaya E., ²Karton E., ³Mikhailov A.

¹GBUZ MO "Moscow regional research Institute named after M.F. Vladimirovsky; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, of the Ministry of health of Russia;

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia

Objective - to study the species composition of microflora and its sensitivity in patients with odontogenic maxillary sinusitis.

The study included 230 patients of both sexes aged 18 to 70 years, who were treated at the Moscow Regional Scientific Research and Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky with a diagnosis of Odontogenic maxillary sinusitis. Of these, there were 155 patients with odontogenic sinusitis, complicated by perforation of the maxillary sinus and the presence of an oroantral fistula, and 75 patients with maxillary aspergillosis. All patients underwent microbiological examination of smears and flushes from the maxillary sinus cavity with the determination of the species composition and antibiotic sensitivity.

In the majority of the patients with perforative forms of odontogenic maxillary sinusitis, coccal flora (streptococci and various species) was detected, in a smaller number compared to it - facultative and obligate anaerobes, pathogenic fungi (Candida).

A comparative analysis of the microflora, depending on the duration of the maxillary sinus perforation, showed that the rhinogenic microorganisms (Moraxella spp.) were found only in intraoperative perforations (up to 20% of cases). The presence of obligate anaerobes (Fusobacterium spp. Bacteroides spp.) was typical for long-existing perforations. In patients with maxillary aspergillosis facultative and obligate anaerobes were found less frequently and in a smaller variety than in patients with perforative maxillary sinusitis. There were no cases of sinus contamination by pathogenic fungi of the genus Candida in this group. At the same time, rhinogenic microorganisms (Moraxella spp.) were detected with a higher frequency (up to 27.3%) in this group of patients.

Keywords: odontogenic maxillary sinusitis, fungal sinusitis, odontogenic infection, antibiotic therapy, maxillary sinus perforation, oro-antral fistula, microflora.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВИДОВОГО СОСТАВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОФЛОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИСУСИТОМ

¹Ремизова Е.А., ¹Амхадова М.А., ¹Русанова Е.В., ²Картон Е.А., ²Зарецкая Э.Г., ³Михайлов А.В.

¹ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского"; ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

³Первый МГМУ им.И.М.Сеченова, Москва, Россия

Цель исследования - определить видовой состав микрофлоры и ее чувствительность к антибактериальным препаратам

у пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом. В исследование включены 230 пациентов обоего пола в

возрасте от 18 до 70 лет, находившихся на лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом одонтогенный верхнечелюстной синусит. Из них 155 пациентов с одонтогенным синуситом, осложненным перфорацией верхнечелюстной пазухи и наличием оро-антрального соустья, и 75 пациентов, у которых наблюдалось поражение верхнечелюстной пазухи патогенными грибами рода *Aspergillus*. Всем пациентам проводилось микробиологическое исследование мазков и смывов из полости верхнечелюстной пазухи с определением видового состава и антибиотикочувствительности.

У большинства исследуемых пациентов с перфоративными формами одонтогенного верхнечелюстного синусита выявлена кокковая флора (стрепто- и стафилококки различных видов), в меньшем количестве - факультативные и облигатные анаэробы, патогенные грибы рода *Candida*.

Сравнительный анализ микробного пейзажа в зависимости от длительности существования перфорации верхнечелюстной пазухи показал, что микроорганизмы, характерные для риногенных синуситов (*Moraxella spp.*) встречались только при интраоперационных перфорациях до 20% случаев, а наличие облигатных анаэробов (*Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*) характерно для длительно существующих перфораций. У пациентов с поражением пазухи патогенными грибами *Aspergillus* отмечено преобладание кокковой флоры. При этом, в отличие от группы с перфорациями верхнечелюстной пазухи, реже и в меньшем разнообразии обнаруживались факультативные и облигатные анаэробы. Случаев контаминации пазухи патогенными грибами рода *Candida* не зафиксировано. У данной группы пациентов с большей частотой - до 27,3%, выявлялись риногенные микроорганизмы (*Moraxella spp.*).

რეზიუმე

ზედა ყბის ოდონტოგენური სინუსიტის მქონე პაციენტების მიკროფლორის სახეობრივი შემადგენლობის და მგრძობელობის კომპლექსური შეფასება

¹ე.რემიზოვა, ¹მ.ახმადოვა, ¹ე.რუსანოვა, ²ე.კარტონი, ²ე.ზარეცკაია, ³ა.მიხაილოვი

¹მოსკოვის მ.ვლადიმირსკის სახ. საოლქო სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი;

²მოსკოვის ა.ვედოკიშოვის სახ. სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი;

³მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მოსკოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიკროფლორის სახეობრივი შემადგენლობის და ანტიბაქტერიული პრეპარატებისადმი მგრძობელობის განსაზღვრა ზედა ყბის ოდონტოგენური სინუსიტის მქონე პაციენტებში.

კვლევაში ჩართული იყო 18-70 წლის ასაკის ორივე სქესის 230 პაციენტი, რომლებიც მოსკოვის მ.ვლადიმირსკის სახ. საოლქო სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტში მკურნალობდნენ ზედა ყბის ოდონტოგენური სინუსიტის დიაგნოზით; მათგან 155 პაციენტს ოდონტოგენური სინუსიტი გართულებული ჰქონდა ზედა ყბის წიაღის პერფორაციით და ოროანტრული ფისტულით, ხოლო 75 პაციენტს აღენიშნებოდა ზედა ყბის წიაღის დაზიანება *Aspergillus*-ის სახეობის პათოგენური სოკოთი. ყველა პაციენტს ჩატარდა ნაცხის და პირის ღრუს ჩამონარეცხის მიკრობიოლოგიური კვლევა, სახეობრივი შემადგენლობის და ანტიბიოტიკომგრძობელობის განსაზღვრით.

გამოკვლეულ პაციენტთა უმეტესობას ზედა ყბის ოდონტოგენური სინუსიტის პერფორაციული ფორმებით გამოუვლინდა კოკური ფლორა სხვადასხვა - სახეობის სტრუქტურ- და სტაფილოკოკებით, უმცირეს

შემთხვევებში კი - ფაკულტატიური და ობლიგაციური ანაერობები, *Candida*-ს რიგის პათოგენური სოკოები. მიკრობული პეიზაჟის შედარებითმა ანალიზმა ზედა ყბის წიაღის პერფორაციის არსებობის ხანდაზმულობის გათვალისწინებით აჩვენა, რომ რინოგენური სინუსიტებისათვის დამახასიათებელი მიკროორგანიზმები (*Moraxella spp.*) აღინიშნებოდა მხოლოდ ინტრაოპერაციული პერფორაციების დროს - შემთხვევათა 20%-მდე, ხოლო ობლიგაციური ანაერობების (*Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*) არსებობა დამახასიათებელია დიდი ხნის განმავლობაში არსებული პერფორაციებისათვის. პაციენტებში წიაღების დაზიანებით *Aspergillus*-ის სახეობის სოკოთი, ასევე, აღინიშნა კოკური ფლორის სიტყარბე; ამასთან, ზედა ყბის წიაღის პერფორაციის ჯგუფისაგან განსხვავებით, უფრო იშვითად და ნაკლები მრავალფეროვნებით გამოვლინდა ფაკულტატიური და ობლიგაციური ანაერობები. წიაღების *Candida*-ს რიგის სოკოებით კონტამინაციის შემთხვევები არ დაფიქსირებულა. პაციენტების ამ ჯგუფს მეტი სისშირით (27,3%-მდე) გამოუვლინდა რინოგენური მიკროორგანიზმები (*Moraxella spp.*).

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Азнаурян А.В., Поркшеян К.А.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Республика Армения

Поражения слизистой оболочки рта (СОР) и пародонта у пациентов с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) активно изучаются в последние годы [16,17,19,21,24,29]. Поражения полости рта у лиц, зараженных ВИЧ, относятся к числу первых симптомов заболевания, характеризующихся большим разнообразием. Появление ранних признаков иммунодефицита в полости рта件件件: сопутствующее подавление иммунитета способствует пролиферации условно-патогенных микроорганизмов, а также «растормаживанию» системы сдерживания опухолевого роста, что вызывает характерные поражения этой области. Врач-стоматолог может оказаться первым специалистом, к которому обратится ВИЧ инфицированный пациент [9,15]. Врач-стоматолог сталкивается с трудностями при диагностике поражений полости рта у ВИЧ инфицированных и больных СПИДом вследствие их многообразия и неспецифичности. Поэтому диагностика и лечение поражений полости рта у этой группы больных должны осуществляться совместно с инфекционистами, иммунологами, онкологами, патоморфологами и другими специалистами [4,9,13].

При изучении состояния тканей пародонта авторы отмечают, что воспалительно-деструктивные изменения в тканях пародонта происходят у всех больных [18,22]. Больные отмечают кровоточивость и отечность десен, шероховатость поверхности языка и губ, боль в ротовой полости.

При изучении эпидемиологических и клинических особенностей воспалительных заболеваний СОР и челюстно-лицевой области у больных ВИЧ, обусловленных иммуносупрессией, установлено, что нарастание иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных способствует развитию вторичных поражений, в частности, воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и слизистой оболочки полости рта. Улучшение профилактической работы способствует уменьшению заболеваемости оральным кандидозом и лейкоплакией [8].

На сегодняшний день заболевания СОР являются значимой проблемой стоматологии, что обусловлено широкой распространенностью поражений слизистой оболочки, разнообразием нозологических форм и их связью с системными патологиями, трудностями в диагностике и лечении, успех которого зависит от правильно поставленного диагноза. Обследование включает сбор анамнеза, визуальную и тактильную оценку мягких тканей полости рта: расположение, размер, цвет и консистенция или текстура поражения. Основным методом выявления измененной СОР является клинический осмотр, проводимый стоматологом. Этот метод имеет достаточно высокую чувствительность и специфичность [10,25].

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность клинического осмотра, проводимого стоматологом при тщательном соблюдении протокола, для подтверждения предварительного и окончательного установления диагноза требуется проведение дополнительных диагностических процедур. Данные обстоятельства определяют актуальность рассмотрения спектра наиболее информативных диагностических методик, которыми располагает врач-стоматолог.

Среди прочего к ним относятся морфологические, цитологические и гистологические исследования, формирующие группу морфологических методов диагностики [2,6]. В некоторых случаях возникает несоответствие между клиническим предварительным диагнозом и результатами гистопатологического исследования, который считается «золотым стандартом» диагностики поражений СОР [5,23,26]. При этом значимым представляется применение не только классических гистологических методов исследования, наиболее часто используемых при изучении СОР [11,14], но и современных методов иммуногистохимии [7,28].

Целью исследования явилась оценка состояния слизистой оболочки различных отделов полости рта и пародонта у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. Обследованы 90 пациентов с ВИЧ-инфекцией - 81 мужчина, 9 женщин в возрасте от 24 до 62 лет, находившихся на стационарном лечении в Инфекционной клинической больнице «Норк» и в Клиническом центре «Арменикум» г. Еревана за период с 2018 по 2019 гг. Контрольную группу составили 100 лиц с поражениями СОР и пародонта без вышеуказанной инфекции, которые обращались в Университетскую стоматологическую поликлинику №1 г. Еревана за тот же период. Средний возраст пациентов с ВИЧ-инфекцией составил 45,2±8,34 года, контрольной группы - 37,99±16,66 года. Как в основной группе, так и в группе контроля преобладали лица мужского пола.

Диагноз ВИЧ устанавливался на основании реакции WESTERN-BLOT. Для изучения стоматологического статуса проведен клинический осмотр, который включал: внешний осмотр губ, углов рта, оценку состояния различных отделов СОР (цвет, рельеф, наличие геморрагий, телеангиэктазий), оценку состояния языка (цвет, наличие налета на поверхности языка, очаги десквамации эпителия). Состояние тканей пародонта оценивали при помощи стандартных клинических методов: осмотр полости рта, зондирование и определение глубины зубодесневых карманов пародонтальным зондом. Пародонтальный индекс (ПИ) по Расселу (PI Russel) позволил оценить наличие других симптомов патологии пародонта – глубину клинических карманов, подвижность зубов. Индекс кровоточивости (ИК) десневой борозды (SBI) определяли по Miihlemann и Son. Для объективной оценки гигиенического состояния полости рта использован упрощенный индекс гигиены (УИГ) полости рта Грина – Вермильона (ОНI-S, Oral Hygiene Index Simlified, J.C.Green - J.K.Vermillion), который состоит из двух компонентов: индекса зубного налета – ИЗН (Debris-index) и индекса зубного камня – ИЗК (Calculus-index).

Материалом для морфологических исследований служили образцы тканей, вырезанные из СОР в зоне непосредственной локализации патогистологического процесса, у 20 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Кусочки ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали и заливали в парафин согласно стандартной гистологической схеме. Из блоков изготавливали серию срезов толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону для общей оценки состояния исследуемых тканей. Гистологические микропрепараты изучались трин-

кулярным микроскопом Primostar Zeiss (Германия) под 200-, 400- и 1000-кратным (иммерсия) увеличением. Микрофотографии получены с помощью AxioCam ERc5s (Carl Zeiss, Германия). Все признаки изучены в соответствии с международными стандартами, рекомендациями ВОЗ и признанными методами исследований.

Иммуногистохимическое исследование выполнено реагентами продукции Zytomed (Германия) - мануальной полимерной системой детекции и выполнением позитивного контроля. Иммуногистохимическое исследование биоптатов СОР проводили с использованием моноклональных мышинных антител к CD3+ (clone SP7 для определения Т-лимфоцитов), CD20+ (clone L26 для определения В-лимфоцитов). Перечисленные иммуногистохимические маркеры выбраны после проведения контрольных исследований, как наиболее информативные показатели, позволяющие оценить функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, с высокой прогностической значимостью судить о характере воспаления СОР.

Статистический анализ полученных результатов основан на дескриптивном анализе, включающем следующие показатели: процентное распределение в группе (%) при категориальных данных, среднее значение (СЗ), стандартное отклонение от среднего значения (СО). Статистически достоверная разница между группами пациентов рассчитана

методом χ^2 для категориальных данных и методом t-критерия Стюдента при сравнении отдельной группы с группой контроля. Для статистического анализа использованы пакеты статистических программ Excel 2013 и R.

Результаты и их обсуждение. При изучении стоматологического статуса учитывались жалобы пациентов и данные клинического осмотра полости рта, который включал: внешний осмотр губ и углов рта, оценку состояния различных отделов слизистой оболочки рта (СОР). Данные клинического осмотра представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что при осмотре губ у 44 (48,9%) пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдались слабо болезненные эрозии, болезненные трещины в углах рта – у 66 (73,3%) пациентов, что достоверно отличалось от контрольной группы, где данные признаки поражения выявлены у одного обследованного ($p < 0,001$). С такой же высокой достоверностью у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще встречались нарушения рельефа СОР - у 68 (75,6%), в контрольной группе - у 3 (3%) обследуемых.

При ВИЧ-инфекции выявлены симптомы, которые отсутствовали в контрольной группе: геморрагии на слизистой щек и твердом небе - у 7 (7,8%) обследованных, разница данных в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,005$ и телеангиэктазии на слизистой оболочке щек - у 6 (6,7%) ($p < 0,0103$).

Таблица 1. Состояние различных отделов СОР при ВИЧ-инфекции и в контрольной группе

Признак		Контроль (n=100)		ВИЧ-инфекция (n=90)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Эрозии на губах:					
нет		99	99	46	51,1
есть		1	1	44	48,9
Трещины в углах рта:					
нет		99	99	24	26,7
есть		1	1	66	73,3
Цвет СОР	синюшный	4	4	0	0
	ярко-красный	2	2	74	82,2
	розовый	16	16	6	6,7
	бледно-розовый	78	78	10	11,1
Нарушение рельефа СОР:					
нет		97	97	22	24,4
есть		3	3	68	75,6
Геморрагии на слизистой щек и твердом небе:					
нет		100	100	83	92,2
есть		0	0	7	7,8
Телеангиэктазии на слизистой щек:					
нет		100	100	84	93,3
есть		0	0	6	6,7
Цвет языка	ярко-красный	10	10	17	18,9
	красный	2	2	66	73,3
	розовый	88	88	7	7,8
Наличие налета на поверхности языка:					
нет		100	100	0	0
есть		0	0	90	100
Очаги десквамации эпителия на поверхности языка:					
нет		100	100	41	45,6
есть		0	0	49	54,4

При исследовании языка также обнаружены симптомы, которые отсутствовали в контрольной группе: наличие налета - у 90 (100%) обследованных, очаги десквамации эпителия - у 49 (54,4%), разница данных статистически достоверна в сравнении с контрольной группой, одинакова при наличии обоих симптомов, $p < 0,001$.

При объективном исследовании преддверия и собственно полости рта у пациентов с ВИЧ-инфекцией синюшный цвет слизистой оболочки не выявлялся ни в одном случае, тогда как в контрольной группе данный цвет наблюдался у 4 (4%) пациентов, аналогично недостоверная разница данных отмечалась при наличии розового цвета, который выявлен у 10 (6,7%), $p > 0,542$. Статистически достоверная разница наблюдалась при определении ярко-красного цвета, который отмечался у 74 (82,2%) обследованных с ВИЧ-инфекцией, что практически в 41 раз чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$); бледно-розовый цвет, наоборот, в 7 раз реже выявлен при ВИЧ-инфекции - у 6 (11,1%) пациентов, чем в контрольной группе, где данный признак наблюдался у 78 (78%), $p < 0,01$.

При объективном исследовании языка пациентов с ВИЧ-инфекцией ярко-красный цвет выявлен у 17 (18,9%) обследованных, что достоверно отличалось от контрольной группы, где данный признак наблюдался у 10 (10%) пациентов, $p < 0,05$, розовый цвет - в 11 раз чаще в контрольной группе, чем в группе с ВИЧ-инфекцией (88% и 7,8%, соответственно), $p < 0,001$. Наибольшая разница в статистической достоверности наблюдалась при выявлении красного цвета языка, почти в 37 раз: 73,3% - в группе с ВИЧ-инфекцией и 2% - в контрольной группе ($p < 0,0001$).

Выявляемость воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) у обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 100%. При объективном осмотре ротовой полости, выявлено наличие генерализованного воспалительного процесса в области маргинальной и альвеолярной частей десны (таблица 2).

Из таблицы 2 следует, что исследование ротовой полости при ВИЧ-инфекции выявило следующие закономерности изменений со стороны десен. Выявляемость гиперемии десен и рыхлости десневых сосочков многократно и достоверно превышала последнюю в группе контроля ($p < 0,001$). Отек десен наблюдался у 88,9% обследованных, что при сравнении с контрольной группой достоверно выше в 6 раз ($p < 0,001$), где данный признак поражения был выявлен у 13% пациентов, а кровоточивость десен наблюдалась у 97,8% обследованных, что в сравнении с контрольной группой достоверно выше в 8 раз ($p < 0,001$). Атрофия и десквамация эпителия десен в контрольной группе не выявлены. Соответственно данные показатели имеют статистически достоверную разницу в сравнении с контрольной группой. В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией атрофия десен, которая характеризовалась уменьшением объема тканей десневых сосочков и десневого края в области нескольких зубов наблюдалась у 47,8% обследованных ($p < 0,001$), а десквамация эпителия десен наблюдалась у 5,6% обследованных, которая характеризовалась отеком краевой десны, выраженной кровоточивостью и болезненностью ($p < 0,0225$). Цианоз десен отмечался у 12,2% пациентов, что вдвое реже, чем в группе контроля ($p < 0,0248$).

При ВИЧ-инфекции поражение десен напоминает клиническую картину ВЗП, в частности, катарального и гипертрофического гингивита, а также хронического генерализованного пародонтита.

У 55 (61,1%) пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлены наддесневые зубные отложения, что реже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Поддесневые зубные отложения наблюдались почти одинаково в обеих группах ($p > 0,417$), мягкий зубной налет - у 100% пациентов с ВИЧ-инфекцией, наличие пародонтальных карманов (ПК) $> 3,5$ мм - у 85 (94,4%) обследованных, что стати-

Таблица 2. Состояние маргинальной и альвеолярной части десны у пациентов с ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе

Признак	Контроль n=100		ВИЧ-инфекция n=90	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Гиперемия:				
нет	99	99	11	12,2
есть	1	1	79	87,7
Цианоз:				
нет	75	75	79	87,7
есть	25	25	11	12,2
Отек:				
нет	87	87	10	11,1
есть	13	13	80	88,9
Рыхлость сосочков:				
Нет	99	99	26	28,9
есть	1	1	64	71,1
Атрофия:				
Нет	100	100	47	52,2
есть	0	0	43	47,8
Кровоточивость:				
нет	89	89	2	2,2
есть	11	11	88	97,8
Десквамация эпителия десен:				
Нет	100	100	85	94,4
есть	0	0	5	5,6

Таблица 3. Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе (СЗ±СО)

Показатели	Контроль	ВИЧ-инфекция
PI, баллы	0,95±0,48*	4,08±0,9*
SBI, баллы	1,68±1,66*	3,01±0,11*
ОНИ-S, баллы	1,96±0,59 [#]	2,03±0,47 [#]

* $p < 0,001$; [#] $p > 0,38$

стически достоверно в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Гнойные выделения из ПК и жалобы на наличие неприятного запаха изо рта достоверно не отличались от контрольной группы ($p > 0,47$ и $p > 0,0779$, соответственно). Анализ данных патологической подвижности зубов I и III степеней у пациентов с ВИЧ-инфекцией и контрольной группы статистически достоверной разницы не выявил ($p > 0,385$). II степень патологической подвижности обнаружена у 45 (50%) пациентов с ВИЧ-инфекцией, что статистически достоверно выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$), где данный признак выявлен у 7 (7%) пациентов.

Для оценки степени поражения пародонта определены пародонтальные индексы: PI по Russel, SBI по Mühlemann and Son, ОНИ-S по J.C. Green - J.K. Vermillion (таблица 3).

Из таблицы 3 следует, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией показатели пародонтальных индексов статистически значительно отличались от таковых пациентов контрольной группы. Показатель индекса PI составил, в среднем, $4,08 \pm 0,9$ балла, что в 4,3 раза выше значения индекса PI у пациентов контрольной группы а показатель индекса SBI - в среднем, $3,01 \pm 0,11$ балла, который также в 1,8 раз выше значения индекса SBI у пациентов контрольной группы. Разница данных статистически значима с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Показатель индекса ОНИ-S у пациентов с ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе практически не отличался ($p > 0,38$).

Гигиеническое состояние полости рта у обследованных пациентов определялось методом опроса относительно гигиены полости рта. При опросе пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлено, что 7 (7,8%) чистили зубы 2 раза в день - утром и вечером, 12 (13,3%) - 1 раз в день, преимущественно утром после еды, 71 (78,9%) пациентов отмечали, что иногда чистят зубы 1 раз в день до еды по утрам или спустя день.

Результаты оценки гигиенического состояния полости рта у пациентов с ВИЧ-инфекцией по индексу ОНИ-S выявили следующее: у 50 (45%) обследованных уровень гигиены полости рта оценен как плохой (ОНИ-S $\geq 2,6$), у 35 (38,9%) - неудовлетворительный (ОНИ-S - 1,7-2,5), у 10 (11,1%) - удовлетворительный (ОНИ-S - 0,7-1,6). Значение индекса ОНИ-S 0-0,6, что характеризует хорошее гигиеническое состояние полости рта, ни у одного пациента с ВИЧ-инфекцией не зафиксировано.

Таким образом, следует отметить, что при ВИЧ-инфекции преобладает средняя степень тяжести поражения пародонта. Легкая степень практически не выявлена, а пациентов с тяжелой степенью было недостаточно для того, чтобы сделать достоверные выводы.

Состояние кислотно-основного баланса оказывает существенное влияние на многие биохимические процессы, происходящие в полости рта, которые определяют образование зубных отложений, ре- и деминерализацию эмали зубов, жизнедеятельность ротовой микрофлоры.

Объективным критерием, характеризующим состояние кислотно-основного равновесия, является показатель активности ионов водорода (водородный показатель, т.е. pH). У пациентов с ВИЧ-инфекцией среднее значение pH ротовой жидкости составило $5,7 \pm 0,47$ Ед., что в сравнении с контрольной группой, где pH равен $6,33 \pm 0,79$ Ед, выявило статистически достоверную разницу ($p < 0,001$). Таким образом, при ВИЧ-инфекции происходит сдвиг в кислую сторону, что приводит к поражениям СОР и пародонта.

Для верификации характера поражений СОР и пародонта нами использованы патогистологические и иммуногистохимические методы исследования.

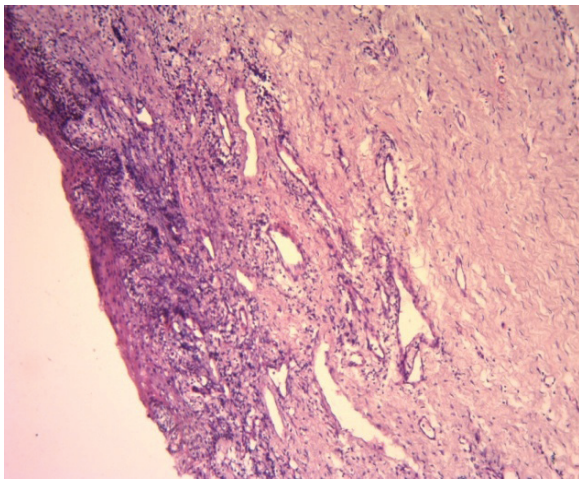
В полости рта основной локализацией патологического процесса была слизистая оболочка щеки - у 55% пациентов, десны - у 45% пациентов. Выделены 5 групп основных патоморфологических изменений в СОР при ВИЧ-инфекции: воспалительная инфильтрация, расстройство кровообращения, изъязвления слизистой оболочки с фибринозными наложениями, фиброз слизистой оболочки, дистрофические изменения плоского эпителия. Кроме основных патоморфологических изменений определены такие критерии, как лимфоплазмоцитарная или плазмоцитарная инфильтрация и примесь нейтрофилов.

Воспалительная инфильтрация наблюдалась у всех обследованных с ВИЧ-инфекцией и представлялась в виде лимфоплазмоцитарной у 2 10% обследованных. Примесь нейтрофилов отмечалась в микропрепаратах у 18 (90%) пациентов. Воспаление имело преимущественно продуктивный характер и локализовалось больше в верхних отделах слизистой оболочки. Лимфоидная инфильтрация обнаруживалась также вокруг неравномерно полнокровных микрососудов, на границе эпителия с подлежащей тканью (рис.1 а, б), в отдельных случаях - с миграцией инфильтрата в толщу пласта эпителия.

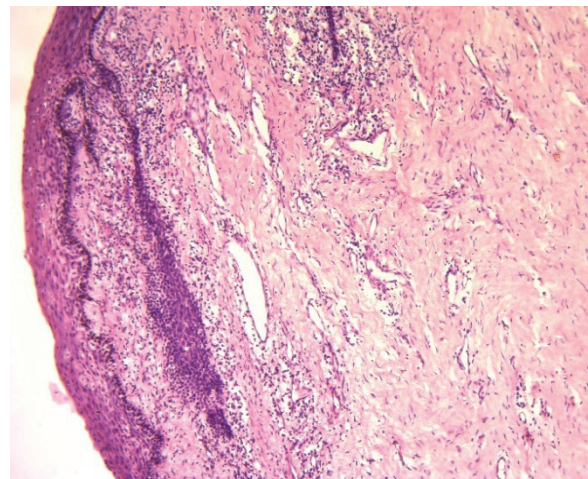
Расстройства кровообращения выявлены у 100% обследованных в виде отека, кровоизлияний различного размера вследствие деструкции стенок сосудов, стаза в капиллярах, краевого стояния форменных элементов в венах и капиллярах, полнокровия и ангиоматоза. Наблюдались облитерация просвета сосудов, фибриноидный некроз и фибриноидное набухание стенок сосудов. (рис. 2 а-г).

Дистрофические изменения плоского эпителия в виде акантоза, паракератоза и утолщения наблюдались у всех обследованных.

При морфологическом исследовании СОР отмечались отечность, гиперемия с множественными эрозиями неправильной формы. При этом обнаруживались повреждения клеток эпителия, появление вакуолей в их цитоплазме, т.е. вакуольная, вплоть до баллонной дистрофии, гибель и десквамация эпителия с образованием микроэрозий, которые часто выявлялись только при микроскопическом исследовании.

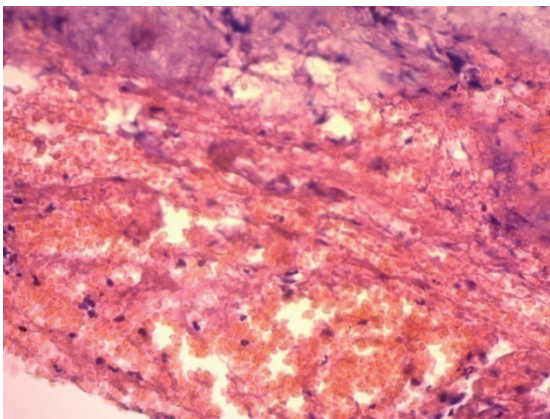


ა

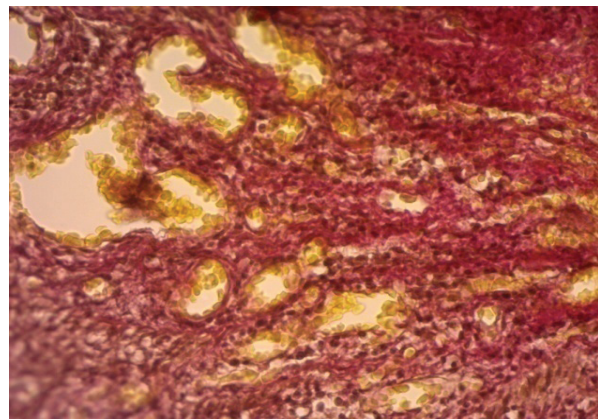


ბ

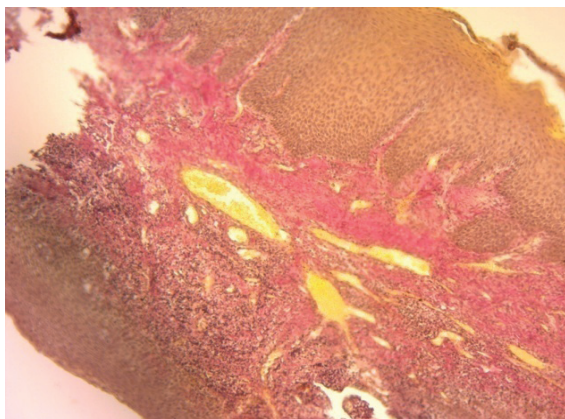
Рис. 1. Ангиоматоз и лимфоплазмоцитарная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки. Лимфоплазмочитарный инфильтрат расположен преимущественно под плоским эпителием (окраска гематоксилином и эозином x100)



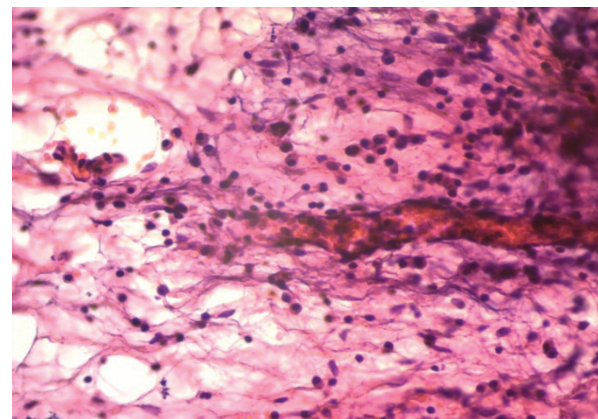
ა



ბ



в



г

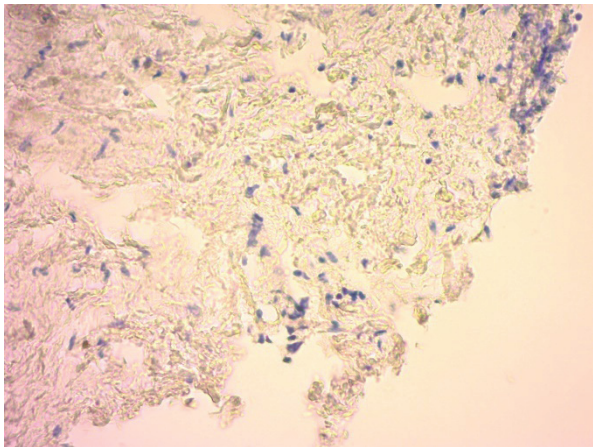
Рис. 2. Кровоизлияния различного размера (а), краевое стояние форменных элементов в венулах и капиллярах (б), полнокровие (в), стаз в сосудах микроциркуляторного русла (г). Окраска гематоксилином и эозином x 100 (в), x 400 (а, б и г)

Таким образом, многочисленные морфологические признаки можно условно подразделить на являющиеся показателем остроты и активности воспаления и связанные с длительным хроническим течением воспаления СОР. По мере ослабления воспалительного процесса в полости рта уменьшалась кровоточивость, эпителизовались эрозии. Определялись изменения, обусловленные развитием скле-

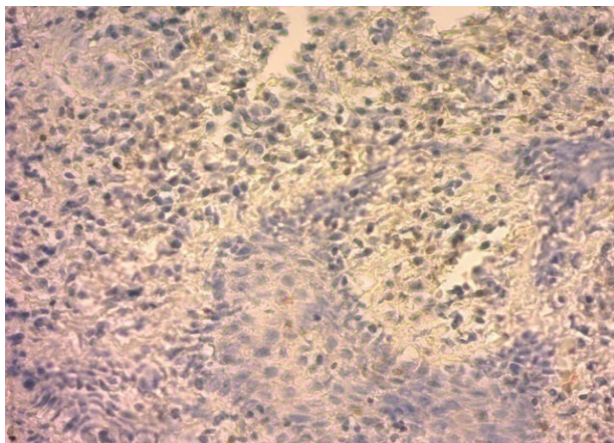
роза слизистой оболочки (разрастание соединительной ткани) в результате трансформации клеток воспалительного инфильтрата в 20 (100%) случаях. Заживление слизистой оболочки полости рта происходило на фоне более высокой плотности новообразованных сосудов и появления коллагеновых волокон.

При иммуногистохимическом исследовании выявлено

достоверное снижение CD3+ и CD20+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что свидетельствует о снижении местных иммунных реакций. Экспрессия CD20+ в СОР при ВИЧ-инфекции отрицательная, что свидетельствует об истощении гуморального иммунитета. При ВИЧ-инфекции обнаруживалось крайне скудное количество Т-лимфоцитов при окраске на CD 3+, однако на фоне этиотропного лечения количество Т-лимфоцитов увеличилось, что свидетельствует об усилении иммунных реакций (рис. 3а,б).



а



б

Рис. 3. Негативная реакция на CD20+ в клетках воспалительного инфильтрата при ВИЧ-инфекции $\times 100$ (а). Диффузная выраженная позитивная реакция на CD 3+ в клетках воспалительного инфильтрата при ВИЧ-инфекции на фоне патогенетического лечения $\times 400$ (б)

Хасанова Л.Э. и Мавлянова Н.Т. [12] изучили литературные данные по частоте встречаемости, клинико-лабораторных особенностей заболеваний полости рта при ВИЧ-инфекции и пришли к выводу, что публикаций о поражении полости рта при ВИЧ-инфекции значительно меньше и нередко они противоречивы. Greenspan D. [20] также считал, что стоматологические аспекты ВИЧ-инфекции разнообразны и до конца не изучены [20]. ВИЧ-ассоциированные стоматологические заболевания могут являться первыми симптомами инфицирования, отличаются высокой частотой, клиническим полиморфизмом и манифестностью течения, в значительной степени утяжеляют течение основного заболевания и снижают качество жизни пациента [3]. В доступной литературе практически нет работ, где одновременно

посредством многих критериев были бы изучены состояние различных отделов СОР и языка. Так, наши данные практически совпадают с данными Виноградовой А.Н. [1] относительно частоты встречаемости гиперемии (100%) и отека (86,0%). По результатам наших исследований гиперемия выявлена у 87,7%, а отек - у 88,9% пациентов. Пародонтологическим аспектам в доступной литературе уделено значительно меньшее внимание. Между тем, закономерности возникновения и развития ВИЧ-инфекции предполагают вовлечение в патологический процесс особой анатомо-топографической зоны полости рта – пародонта с развитием специфической ВИЧ-ассоциированной пародонтальной патологии [27]. Так, Гилева О. с соавт. (2013) при определении пародонтальных индексов ограничились лишь определением среднего значения ОНІ-S ($2,08 \pm 0,14$), на основании которого установлен низкий уровень гигиены полости рта. В нашей работе показатель индекса ОНІ-S у пациентов с ВИЧ-инфекцией и в контрольной группе практически не отличался ($p > 0,38$).

Выводы. Результатам проведенных исследований выявили, что иммунодефицитное состояние, обусловленное ВИЧ-инфекцией, способствует нарушению СОР, а именно со статистической достоверностью наблюдались обложенность языка (100% случаев), нарушение рельефа СОР (75,6%), трещины на губах различной локализации (73,3%). Выявлены также воспалительные заболевания пародонта, в частности катаральный, гипертрофический гингивит и пародонтит средней степени тяжести. Морфологически при ВИЧ-инфекции развивались существенные изменения в сосудах микроциркуляторного русла, которые имели двоякий характер. С одной стороны, нарушения гемодинамики усугубляли трофику тканей, с другой стороны, высокая плотность сосудов в регенерирующей грануляционной ткани обеспечивала достаточный приток кислорода и уровень обменных процессов, что способствует заживлению и ускоряет ее дифференциацию в грубоволокнистую соединительную ткань. Многочисленные морфологические признаки при ВИЧ-инфекции свидетельствуют о снижении местных иммунных реакций. При иммуногистохимическом исследовании выявлено достоверное снижение CD3+ и CD20+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, которое также свидетельствует о снижении местных иммунных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова А.Н. Особенности заболеваний слизистой оболочки рта у больных ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии. Автореф....канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2008. 23с.
2. Гажва С. И., Касумова Н.С., Зызов Д.М. Поражения слизистой оболочки полости рта и их структура при системных заболеваниях. Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – с. 41–44.
3. Гилева О. С., Садилова В. А. Заболевания пародонта у ВИЧ – инфицированных больных: распространенность и особенности клинических проявлений в зависимости от приверженности антиретровирусной терапии. Пермский медицинский журнал 2013 том XXX № 2 С. 34-42.
4. Затолока П.А. Хронические инфекционно-воспалительные заболевания уха, горла, носа и слизистой оболочки полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов. Автореф. дис.... д-ра мед.наук: Минск, 2014.-44с.
5. Ивина А.А., Семкин В.А., Хабазде З.С., Бабиченко И.И.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков Ki-67, PNH3 и СК15 при малигнизации эпителия слизистой оболочки рта. Архив патологии 2019, т. 81, № 5, с. 30-34.

6. Исакова М. К., Заркумова А.Е., Нурмухамбетова Г.К. Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся стоматологических заболеваний. Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 188–192.

7. Леонтьева Е.С., Егоров М.А., Кузнецова Р.Г. Иммуногистохимические маркеры в диагностике предраковых поражений слизистой оболочки рта и красной каймы губ. Практическая медицина. 2012, № 8 (64), с. 20-22.

8. Маковская Н.И. Воспалительные заболевания слизистых оболочек полости рта и челюстно-лицевой области у ВИЧ-инфицированных больных: автореферат дисс...канд.мед. наук. – Ст.-Петербург, 2015.-25с.

9. Полянская Л.Н. Особенности проявлений ВИЧ-инфекции в полости рта. Современная стоматология 2017 №1.-с. 60-63.

10. Степанов Д.А., Федорова М.Г., Аверкин Н.С. Морфологические исследования в стоматологии. Вестник Пензенского государственного университета №1 (25), 2019.- с.80-84.

11. Ткаченко Т.Б., Гайкова О.Н. Особенности слизистой оболочки полости рта в различные возрастные периоды жизни человека (морфологическое исследование). Институт Стоматологии. - 2008. - № 3 (40). - С. 70-73.

12. Хасанова Л.Э., Мавлянова Н.Т. ВИЧ-ассоциированные поражения слизистой оболочки полости рта// Проблемы биологии и медицины. - 2020. №4. Том. 120. - С. 245-249. DOI: <http://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.4.00230>

13. Шадохин А.И. ВИЧ-инфекция в стоматологической практике: Руководство для врачей.-М.,2012.-104с.

14. Azevedo A.S., Monteiro L.S., Ferreira F., Delgado M.L., Garcês F., Carreira S., Martins M., Suarez-Quintanilla J. In vitro histological evaluation of the surgical margins made by different laser wavelengths in tongue tissues // J Clin Exp Dent.2016; 8 (4): e388-e396.

15. Castillejos-García I, Ramírez-Amador VA, Carrillo-García A, García-Carrancá A, Lizano M, Anaya-Saavedra G. Type-specific persistence and clearance rates of HPV genotypes in the oral and oropharyngeal mucosa in an HIV/AIDS cohort. J Oral Pathol Med. 2018 Apr;47(4):396-402.

16. Charone S, Portela MB, Martins KO, Soares RM, Castro GF. Role of Candida species from HIV infected children in enamel caries lesions: an in vitro study. J Appl Oral Sci. 2017 Jan-Feb;25(1):53-60.

17. de Paula Menezes R, de Melo Riceto ÉB, Borges AS, de Brito Röder DV, dos Santos Pedrosa R. Evaluation of virulence factors of Candida albicans isolated from HIV-positive individuals using HAART. Arch Oral Biol. 2016 Jun;66:61-5.

18. El Howati A., Tappuni A. Systematic review of the changing pattern of the oral manifestations of HIV. J Invest Clin Dent. 2018 Nov;9(4):e12351.

19. Gliosca LA, D Eramo LR, Bozza FL. Microbiological study of the subgingival biofilm in HIV+/HAART patients at a specialized dental service. Acta Odontol Latinoam. 2019 Dec 1;32(3):147-155.

20. Greenspan D., Greenspan J. Oral complications in HIV infection. Global HIV/AIDS medicine 2008; 215–225.

21. Lima CF, Alves MGO, Furtado JJD, Marcucci M, Balducci I, Almeida JD. Effect of HIV infection in the micronuclei frequency on the oral mucosa. J Oral Pathol Med. 2017 Sep;46(8):644-648.

22. Meer S. Human immunodeficiency virus and salivary gland

pathology: an update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019 Jul; 128(1):52-59.

23. Mendez M., Haas A.N., Rados P.V., Filho M.S. Agreement between clinical and histopathologic diagnoses and completeness of oral biopsy forms. Braz Oral Res. 2016; 30 (1): 94–104.

24. Nittayananta W, Kanjanapras A, Arirachakaran P, Pangsomboon K, Sriplung H. Alveolar bone in human immunodeficiency virus infection: is it changed by long-term antiretroviral therapy? Int Dent J. 2017 Apr;67(2):123-129.

25. Pajngira N.G., Kolte A.P., Kolte R.A. Chair side diagnostic kits in Periodontics. International dental journal of student's research 2016 Nov;4:18-31.

26. Patel K. J., De Silva H.L., Tong D.C., Love R.M. Concordance between clinical and histopathologic diagnoses of oral mucosal lesions. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69(1): 125–33.

27. Ryder M. I., Nittayananta W., Coogan M., Greenspan J., Greenspan D. Periodontal disease in HIV/AIDS. Periodontology 2000 2012; 60: 78–97.

28. Sanchez-Quevedo M.C., Alaminos M., Capitan L.M., Moreu G., Garzon I., Crespo P.V., Campos A. Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. Histol Histopathol. 2007; 22 (6): 631-40.

29. Sehgal HS, Kohli R, Pham E, Beck GE, Anderson JR. Tooth wear in patients treated with HIV anti-retroviral therapy. BMC Oral Health. 2019 Jun 26;19(1):129.

SUMMARY

ORAL HEALTH STATUS IN HIV-POSITIVE PATIENTS

Azatyán V., Yessayan L., Aznauryan A., Porkeshyan K.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Republic of Armenia

Oral manifestations of HIV infection are diverse and not still not completely studied. HIV-associated diseases can occur as the first symptoms of infection, these are characterized by high frequency, clinical polymorphism and pronounced course. Periodontal aspects are also neglected in the literature. No papers on the condition of different areas of the oral mucosa, tongue and periodontium where they were studied simultaneously and according to various criteria have been found in the available literature.

The objective of the research is to evaluate the condition of periodontium and the oral mucosa in different parts of the oral cavity in HIV-positive patients. Total number of the HIV-positive patients observed was 90, among them 81 males and 9 females between the age range of 24-62. An average age of the patients was 45.2±8.34, with male patients prevailing (p<0.001). HIV infection was diagnosed by Western-blot reaction. Clinical examination as well as probing and determination of the pocket depth by means of the periodontal probe was carried out to assess the health status of the oral cavity. Periodontal indices were also determined.

It has been found that immunocompromised condition due to HIV infection contributes to the oral mucosa lesions. Namely, coated tongue was observed in 100% of cases, the oral mucosa relief impairment was seen in 75.6% of cases, lip cracks of different location and bright red color of the mucous membrane were observed in 73.3% and 82.2%, respectively (p<0.001). Examination of the tongue revealed the symptoms which were not found in the control group, such as tongue coating – in 100% (90

patients observed), epithelial desquamation foci - in 54.4% (49) ($p < 0.001$). Inflammatory diseases of periodontium, particularly catarrhal and hypertrophic gingivitis and periodontitis of moderate severity were also revealed.

Keywords: oral cavity, periodontium, oral mucosa, HIV infection.

РЕЗЮМЕ

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Азнаурян А.В., Поркшеян К.А.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Республика Армения

Стоматологические аспекты ВИЧ-инфекции разноплановы и по сей день до конца не изучены. ВИЧ-ассоциированные стоматологические заболевания могут являться первыми симптомами инфицирования, отличаются высокой частотой, клиническим полиморфизмом и манифестностью течения. Пародонтологическим аспектам в литературе уделено недостаточное внимание, практически не встречаются работы, в которых одновременно изучены состояние различных отделов слизистой оболочки рта (СОР), языка и пародонта с учетом различных критериев.

Целью исследования явилась оценка состояния слизистой оболочки различных отделов полости рта и пародонта у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Обследовано 90 пациентов с ВИЧ-инфекцией: 81 мужчина, 9 женщин в возрасте от 24 до 62 лет. Средний возраст пациентов с ВИЧ-инфекцией составил $45,2 \pm 8,34$ г, преобладали лица мужского пола ($p < 0,001$). Диагноз ВИЧ устанавливался на основании реакции WESTERN-BLOT. Для изучения стоматологического статуса проводили клинический осмотр, а также зондирование и определение глубины зубодесневых карманов пародонтальным зондом. Определяли пародонтальные индексы. Установлено, что иммунодефицитное состояние, обусловленное ВИЧ-инфекцией, способствует нарушению СОР, в частности наблюдались обложенность языка в 100% случаев, нарушение рельефа СОР в 75,6%, трещины на губах различной локализации в 73,3%, ярко-красный цвет слизистой в 82,2% случаев ($p < 0,001$). При исследовании языка обнаружены симптомы, которые отсутствовали в контрольной группе: наличие налета - у 100% ($n=90$) обследованных, очаги десквамации эпителия - у 54,4% ($n=49$) ($p < 0,001$). Выявлены также воспалительные заболевания пародонта, в частности катаральный, гипертрофический гингивит и пародонтит средней степени тяжести.

რეზიუმე

აივ-ინფექციის მქონე პაციენტების სტომატოლოგიური სტატუსი

ვაზატიანი, ლ.ესაიანი, ა.აზნაურიანი, კ.პორკეშიანი

ერევნის მ.გერაციის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთის რესპუბლიკა

აივ-ინფექციის სტომატოლოგიური ასპექტები მრავალმხრივი და ბოლომდე შესწავლელია. აივ-ასოცირებული სტომატოლოგიური დაავადებები შესაძლოა წარმოადგენდნენ ინფიცირების პირველ სიმპტომებს, გამოირჩევა მაღალი სისშირით, კლინიკური პოლიმორფიზმით და მიმდინარეობის მანიფესტურობით. ლიტერატურაში, ასევე, არასაკმარისი ყურადღება ექცევა პაროდონტოლოგიურ ასპექტებს. ავტორები აღნიშნავენ, რომ ლიტერატურაში მათ ვერ მოიძიეს ნაშრომები, სადაც სხვადასხვა კრიტერიუმის გამოყენებით ერთდროულადაა შესწავლილი პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის, ენის და პაროდონტის მდგომარეობა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პირის ღრუს სხვადასხვა ნაწილის ლორწოვანი გარსის და პაროდონტის მდგომარეობის შეფასება პაციენტებში აივ-ინფექციით.

გამოკვლეულია აივ-ინფექციის მქონე 24-62 წლის ასაკის 90 პაციენტი: 81 მამაკაცი, 9 ქალი. პაციენტების საშუალო ასაკმა შეადგინა $45,2 \pm 8,34$ წელი, სჭარბობდა მამაკაცები ($p < 0,001$). აივ-ინფექციის დიაგნოზი დადგინდა იყო WESTERN-BLOT-ის რეაქციის საფუძველზე. სტომატოლოგიური სტატუსის შეფასებისათვის ჩატარდა კლინიკური დათვალიერება, ასევე, კბილ-ღრძილოვანი ჯიბეების სიღრმის განსაზღვრა პაროდონტული ზონდით; გამოთვლილ იქნა პაროდონტული ინდექსები.

დადგენილია, რომ აივ-ინფექციით განპირობებული იმუნოდეფიციტური მდგომარეობა ხელს უწყობს პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დაზიანებას, კერძოდ, აღინიშნა ენის დამწვრობა 100%-ში, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის რელიეფის დარღვევა 75%-ში, ნახეთქები ტუჩზე სხვადასხვა ლოკალიზაციით 73,3%-ში, ლორწოვანის მკვეთრი წითელი ფერი 82,2%-ში ($p < 0,001$). ენის დათვალიერებისას აღმოჩნდა სიმპტომები, რომლებიც არ აღინიშნა საკონტროლო ჯგუფში: ნაღების არსებობა (100%), ეპითელიუმის დესკვამაციის კერები (54,4%), $p < 0,001$. ამას გარდა, გამოვლინდა პაროდონტის ანთებითი დაავადებები, კერძოდ, კატარული, პიპერტროფიული გინგივიტი და საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Бамбуляк А.В., Кузник Н.Б., Гончаренко В.А., Остафийчук М.А., Паламар А.О.

Буковинский государственный медицинский институт, Черновцы, Украина

XX век можно по праву назвать столетием триумфального развития методов восстановительного лечения необратимо поврежденных органов путем трансплантации донорских органов и клеток [1]. Благодаря клинической эффективности трансплантационные методы восстановительного лечения получили всеобщее признание, однако в последние десятилетия продолжали изучать и совершенствовать преимущественно методы клеточной трансплантации [2,3]. Клеточная трансплантация обладает рядом преимуществ в сравнении с органной: метод имеет более низкую себестоимость, безопасен, позволяет обеспечить медицинской помощью большое число больных, а также отказаться полностью или использовать более слабые иммунодепрессанты [4]. Стало очевидным, что при использовании метода клеточной трансплантации появляется возможность замещения отсутствующих клонов специализированных клеток в поврежденных органах, увеличения функционирующих клеток [5] и активизации в сохранившихся клетках поврежденного органа собственного резерва регенерации и пролиферации [6].

Несмотря на то, что человеческие ткани имеют очень ограниченный потенциал для регенерации, современный прогресс в исследовании стволовых клеток и тканевой инженерии позволил разработать новые перспективы для тканевой регенерации в стоматологической практике будущего. Стволовые клетки многих тканей взрослого организма имеют потенциал формировать не только клетки того органа или системы организма, к которой они принадлежат, но и клетки других органов и тканей, происходящих даже из другого зародышевого листка [7].

Применение стволовых клеток и тканевой инженерии в стоматологии представляет большой интерес, так как обеспечивает инновационный подход для создания материала, который может быть использован не только для воссоздания утраченных тканей, но и для обеспечения регенерации костной ткани [8]. Особенностью костной ткани челюстей является то, что при перераспределении или утрате функциональной нагрузки в ней быстро начинаются процессы атрофии. Удаление зубов приводит к потере костной ткани, которая происходит не только в зоне удаленного зуба, но и затрагивает около 20% объема лунки вокруг неё [9]. Для предотвращения резорбции кости, лунку удаленного зуба рекомендуют заполнять костным материалом. Однако, по данным некоторых исследователей [10], при заполнении лунки костным материалом уменьшается объем кровяного сгустка, в связи с чем уменьшается и количество клеточных элементов, участвующих в начальных стадиях процесса регенерации, что и приводит к нарушению нормального развития костной ткани. «Золотым стандартом» при проведении реконструктивных операций в черепно-челюстно-лицевой области считаются аутогенные костные трансплантаты. Однако трудности получения значительного количества аутоматериала и необходимость выполнения дополнительного операционного поля существенно ограничивают их применение.

Перспективным направлением для замещения объемных костных дефектов является создание биоимплантантов на основе синтетических биосовместимых материалов, импрегнированных факторами роста, которые стимулируют ремоделирование кости, или заселение стволовыми (мультипотентными) клетками. Чаще для заселения используют мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки (ММСК) [11]. Способность ММСК дифференцироваться в несколько видов мезенхимальных тканей и производить ими факторы роста делает эти клетки основными кандидатами при создании **тканево-инженерных конструкций** для регенеративной медицины [12,13]. Источником ММСК могут служить различные ткани, однако чаще всего в этом качестве используют жировую ткань (ЖТ) и костный мозг. К настоящему времени накопились многочисленные данные о влиянии аллогенных дифференцированных ММСК на иммунную систему хозяина [14]. Однако отсутствие стандартизированных доклинических испытаний требует проведения дальнейших исследований для оценки влияния ММСК на иммунный ответ реципиента и формирования костной ткани, чтобы оценить целесообразность и безопасность использования этих клеток при восстановлении дефектов костей [15].

Цель исследования - определить эффективность применения остеопластического материала на основе мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток жировой ткани для восстановления костных дефектов.

Материал и методы. Для изучения процессов ремоделирования костной ткани, при замещении костных дефектов после удаления зуба пациенты были разделены на три группы: группа А - 26 пациентов, где применяли «Колопан-Л» для заполнения костного дефекта; группа Б - 28 пациентов, где для аугментации использовали остеопластическую композицию «Колопан-Л» + ММСК-ЖТ + **обогащённая тромбоцитами плазма**; группа В - 25 пациентов, у которых заживление костного дефекта происходило под кровяным сгустком.

Определение активности кислой фосфатазы (КФ) в ротовой жидкости проводили с помощью реактивов фирмы «Витал диагностика СкБ» (Россия), унифицированным методом по «конечной точке». Определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в ротовой жидкости осуществляли с помощью набора реактивов фирмы «Филисит - Диагностика» (Украина) [16,17]. Определение проводили на спектрофотометре при длине волны 500 - 560 нм. Индекс минерализации (ИМ) в ротовой жидкости рассчитывали по соотношению активности ферментов ЩФ к КФ и вычисляли по формуле: $ИМ = ЩФ/КФ$ [18].

Забор гистологического материала осуществляли на этапе постановки дентального импланта, затем, после проведенного скелетирования костной ткани в области имплантации, проводили забор биоптата костной ткани трепаном [19]. Образцы костной ткани с участка фиксировали в 10% - нейтральном растворе формалина. Изучение и анализ полученных образцов осуществляли посредством универсаль-

ного микроскопа Leica DM 4000 BLED (Германия) с видеокамерой Leica DFC 7000T. Микрофотографии препаратов сделаны с помощью этой камеры и компьютерной программы LASV 48.

Статистическое вычисления цифровых значений осуществляли на компьютере стандартными статистическими методами [20,21], на основе которых разработаны алгоритмы вычисления введенных в таблицы значений (операционная система Linux, база данных MySQL, язык программирования Perl).

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено (таблица 1), что в послеоперационный период максимальное значение активности КФ в ротовой жидкости наблюдалось у лиц группы В - $189,15 \pm 12,24$ нмоль/с.л., что превышало значения в группе А - на 10,53% ($p < 0,05$) и в группе Б - на 16,67% ($p_1 < 0,05$). В данный период активность щелочной фосфатазы в ротовой жидкости колебалась от $813,80 \pm 66,00$ нмоль/с.л. у больных группы Б до $714,18 \pm 63,12$ нмоль/с.л. у лиц группы В, а полученные значения не отличались статистической значимостью между собой ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). В послеоперационный период значения ИМ костной ткани у больных групп исследования не отличались статической вероятностью между собой и колебались от максимальных значений - $5,15 \pm 0,86$ ($p < 0,05$), у лиц группы Б до минимальных - $3,77 \pm 0,63$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) у лиц больных группы В.

Спустя 3 месяца наблюдений, при применении различных остеотропных препаратов определяли снижение в ротовой жидкости пациентов активности кислой фосфатазы на: 12,56% в группе А, на 13,47 - в группе Б и на 11,67% в груп-

пе В, по отношению к данным послеоперационного периода ($p_2 > 0,05$). При этом значения активности КФ в ротовой жидкости больных группы А и Б не отличались статистической значимостью между собой ($p > 0,05$), тогда как у лиц группы В активность КФ в ротовой жидкости была на 22,48% выше, чем в исследуемой группе В ($p_1 < 0,05$). Активность ЩФ в ротовой жидкости у больных групп исследования несколько увеличивалась относительно данных предыдущего срока наблюдения ($p_2 > 0,05$) и колебалась в пределах от $840,06 \pm 67,00$ нмоль/с.л. в группе Б до $741,44 \pm 64,25$ нмоль/с.л. в группе В ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). Спустя 3 месяца наблюдений значения ИМ костной ткани характеризовались минимальными показателями в группе В - $4,44 \pm 0,74$ и максимальным - $6,16 \pm 1,03$ в группе Б ($p > 0,05$, $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

Спустя 6 месяцев исследований наблюдали достоверное снижение активности КФ в ротовой жидкости относительно данных послеоперационного периода: в группе А - на 19,72%, в группе В - на 21,56% ($p_2 < 0,05$). В группе В снижение активности КФ составило 12,80% и было недостоверно ($p_2 < 0,05$). Привлекает внимание, что у представителей группы А и Б активность КФ в ротовой жидкости была на 17,62% ($p < 0,05$), и 24,65% ($p_1 < 0,05$) ниже в сравнении с данными у лиц группы В. В данный срок наблюдения констатировали рост активности ЩФ в ротовой жидкости больных от наименьших значений этого параметра в группе В - $847,80 \pm 69,28$ нмоль/с.л. до высоких в группе Б - $1016,15 \pm 74,00$ нмоль/с.л. ($p > 0,05$, $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$). При этом, ИМ костной ткани, был самый высокий у лиц группы Б - $8,18 \pm 1,27$ ($p > 0,05$, $p_1 > 0,05$) и в 1,6 раза меньше у больных группы В - $5,14 \pm 0,91$ ($p > 0,05$, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$).

Таблица 1. Динамика значений маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости больных групп наблюдения

Сроки наблюдения	Биохимические показатели	Группа А (остеоластика «Колопан-Л») n=26	Группа Б (остеоластика «Колопан-Л» + ММСК-ЖТ + ОТП) n=28	Группа В (спонтанное заживление костного дефекта) n=25
Послеоперационный период (3-5 сутки)	КФ, нмоль /с.л.	$169,24 \pm 10,41$	$157,64 \pm 9,32$	$189,15 \pm 12,24^*$
	ЩФ, нмоль /с.л.	$770,0 \pm 65,21$	$813,80 \pm 66,00$	$714,18 \pm 63,12$
	ЩФ/КФ	$4,55 \pm 0,76$	$5,15 \pm 0,86$	$3,77 \pm 0,63$
Спустя 3 месяца	КФ, нмоль /с.л.	$148,00 \pm 8,24$	$136,41 \pm 7,15$	$167,07 \pm 9,36^*$
	ЩФ, нмоль /с.л.	$796,26 \pm 66,28$	$840,06 \pm 67,00$	$741,44 \pm 64,25$
	ЩФ/КФ	$5,38 \pm 0,90$	$6,16 \pm 1,03$	$4,44 \pm 0,74$
Спустя 6 месяцев	КФ, нмоль /с.л.	$135,88 \pm 7,82$ Δ	$124,29 \pm 7,35$ Δ	$164,95 \pm 8,21$ *
	ЩФ, нмоль /с.л.	$902,28 \pm 70,25$	$1016,15 \pm 74,00$	$847,80 \pm 69,28$
	ЩФ/КФ	$6,24 \pm 1,04$	$8,18 \pm 1,27$	$5,14 \pm 0,91^*$
Спустя 12 месяцев	КФ, нмоль /с.л.	$127,45 \pm 6,80$ Δ Δ	$112,44 \pm 6,52$ Δ Δ	$150,00 \pm 7,21$ Δ, *
	ЩФ, нмоль /с.л.	$934,58 \pm 71,42$	$1025,20 \pm 76,0$ Δ	$867,83 \pm 69,95$
	ЩФ/КФ	$7,32 \pm 1,22$	$9,12 \pm 1,40$ Δ	$5,78 \pm 1,11$

примечания: * $p < 0,05$ - достоверная разница значений относительно данных группы А;

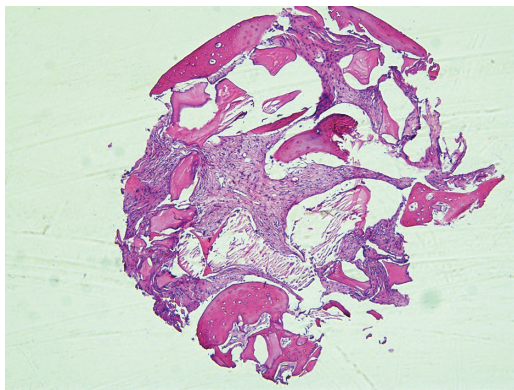
* $p_1 < 0,05$ - достоверная разница значений относительно данных группы Б соответственно;

Δ $p_2 < 0,05$ - достоверная разница значений относительно данных послеоперационного периода

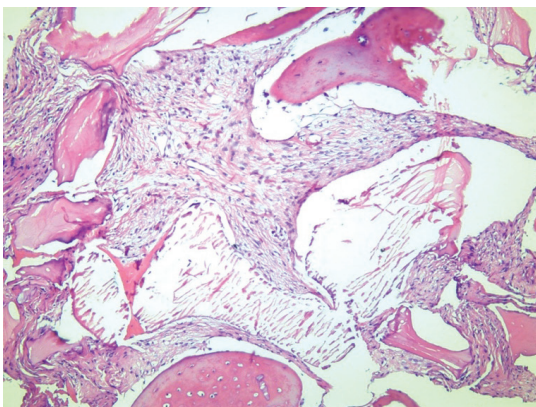
Спустя 1 год наблюдения, у лиц групп исследования активность КФ в ротовой жидкости достоверно снижалась и была меньше относительно данных послеоперационного периода: в группе А – на 24,70% ($p_2 < 0,01$), в группе Б на 28,67% ($p > 0,05$, $p_2 < 0,01$) и в группе В – на 20,70% ($p > 0,05$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Активность ЩФ в ротовой жидкости исследуемых групп А и В, хотя и увеличилась на 21,37% и на 21,51%, соответственно ($p < 0,05$, $p_1 > 0,05$), однако полученные данные не отличались статистической значимостью от значений в послеоперационный период ($p_2 > 0,05$). В то же время, у лиц группы Б исследовали достоверный рост активности ЩФ в ротовой жидкости (на 25,96% $p_2 < 0,05$) относительно исходных данных. Спустя 12 месяцев исследование ИМ костной ткани в исследуемых группах увеличился: в группе А – в 1,6 раза ($p_2 > 0,05$), в группе Б – в 1,8 раза ($p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$) и в группе В – в 1,5 раза ($p > 0,05$, $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

Следовательно, снижение активности кислой фосфатазы на фоне повышения щелочной фосфатазы в ротовой жидкости указывает на улучшение регенеративных процессов и активацию ремоделирования костной ткани у больных групп исследования. Однако, у лиц группы Б где для заполнения костных дефектов применялась комбинация «Колопан-Л» + ММСК-ЖТ + ОТП, эти процессы происходили интенсивнее, чем в группах А и В, где для аугментации костных дефектов использовались «Колопан-Л» и при спонтанном заживлении, соответственно.

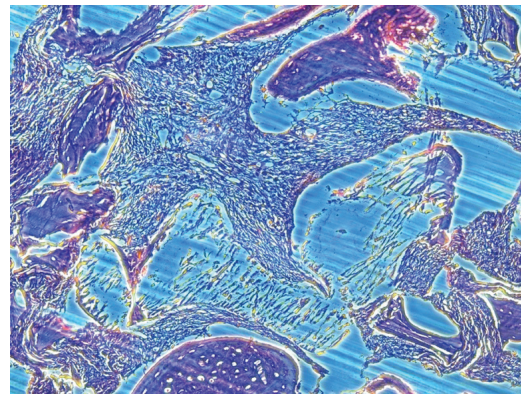
При проведении гистологического исследования в группе А («Колопан-Л») в трепанобиоптатах визуализировалось наличие многочисленных фрагментов остеопластического материала разной степени деструкции. Между фрагментами материала наблюдалась относительно рыхлая соединительная ткань – фибро-ретикулярная остеогенная ткань (рис. 1а).



а



б



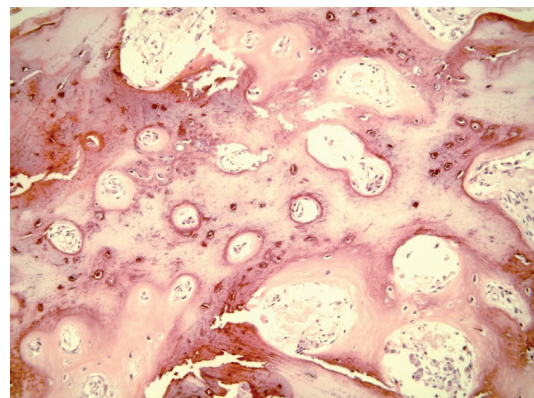
в

Рис. 1. Гистологический препарат костной ткани, группы А: а) трепанобиоптат, содержащий соединительную ткань и новообразованную костную ткань (окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 50$); б) фрагменты остеопластического материала разной степени деструкции, соединительная ткань с многочисленными сосудами, участки остеогенеза (окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 100$); в) фрагменты бесструктурного материала, вновь образовавшейся кости и соединительной ткани (фазово-контрастная микроскопия, увеличение $\times 100$)

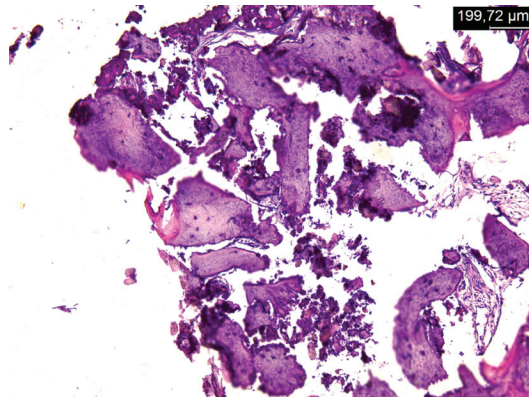
Следует отметить, что соединительная ткань в трепанобиоптатах лиц группы А, содержала коллагеновые волокна, фибробласты, макрофаги и лимфоциты, наблюдалось большое количество капилляров. Между соединительной тканью и фрагментами остеопластического материала клеточные элементы не скапливались, о чем свидетельствует отсутствие макрофагальной-гистологической резорбции.

Фрагменты материала имели разную структуру в зависимости от степени рассасывания: в некоторых фрагментах сохранялась структура гомогенизированной кости без клеток, в других – выраженная деструкция материала (рис. 1б). При фазово-контрастной микроскопии в частицах остеопластического материала исследовались элементы костной структуры в отдельных фрагментах, в других фрагментах наблюдалась их полная деструкция (рис. 1в). Возможно, деструкция материала «Колопан-Л» происходила путем бесклеточного лизиса, под влиянием коллагенолитических ферментов.

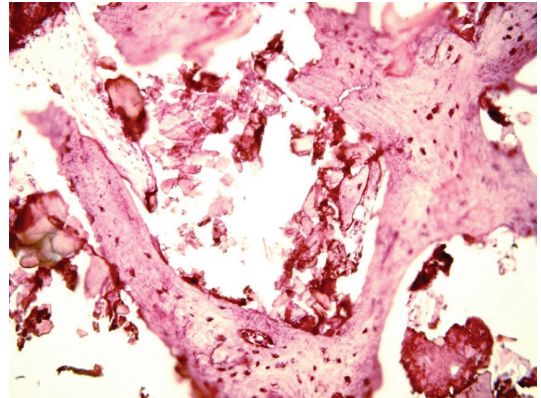
При проведении гистологического исследования в группе Б («Колопан-Л» + ММСК-ЖТ+ОТП) полученные биоптаты имели строение костной ткани, преимущественно губчатой кости (рис. 2а).



а

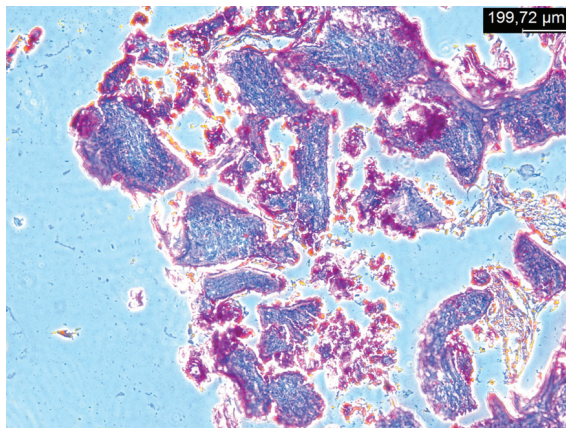


б

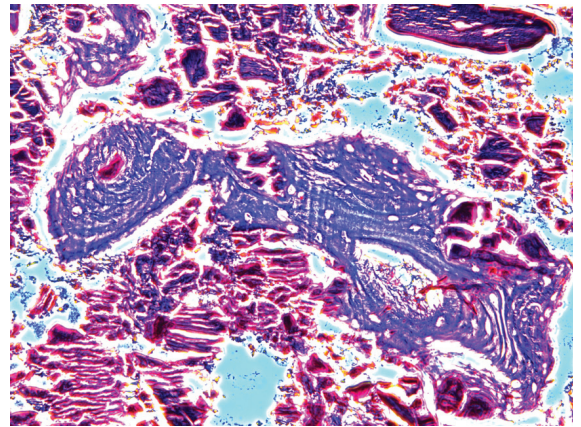


в

Рис. 2. Гистологический препарат биоптата костной ткани, группы Б: а) зрелая костная ткань трабекулярной структуры; б) многочисленные трабекулы вновь образовавшейся кости, со скоплением между ними гранул материала; в) между костными балками фрагменты деминерализованной кости, (окраска гематоксилином и эозином, x200)



а



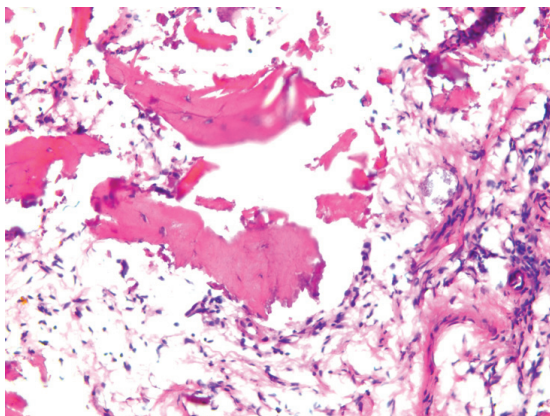
б

Рис. 3. Гистологический препарат биоптата костной ткани, группы Б: а) волокнистая структура кости, гранулы имплантированного материала; б) структура Гаверсовых каналов зрелой костной ткани, фазово-контрастная микроскопия, увеличение x200

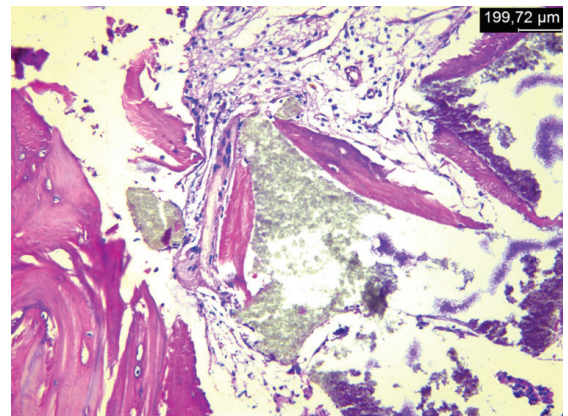
Между трабекул наблюдали костномозговые пространства, которые заполнены лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, отдельными плазматическими клетками. В поле зрения встречались остеобластические элементы, которые формировали цепь вокруг вновь образовавшейся остеоидной ткани (рис. 2б). В некоторых трабекулах визуализиро-

вались элементы деструкции. Между элементами вновь образовавшейся кости наблюдали скопление мелких фрагментов «Колапан-Л» (рис. 2в).

При фазово-контрастной микроскопии четко определялась зрелая костная структура вновь образовавшихся трабекул (рис. 3а,б).



а



б

Рис. 4. Гистологический препарат биоптатов костной ткани, группа В: а) костные фрагменты разной величины с нечеткими контурами, между ними соединительная ткань с умеренной клеточной инфильтрацией; б) новообразованная губчатая кость. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200, x100

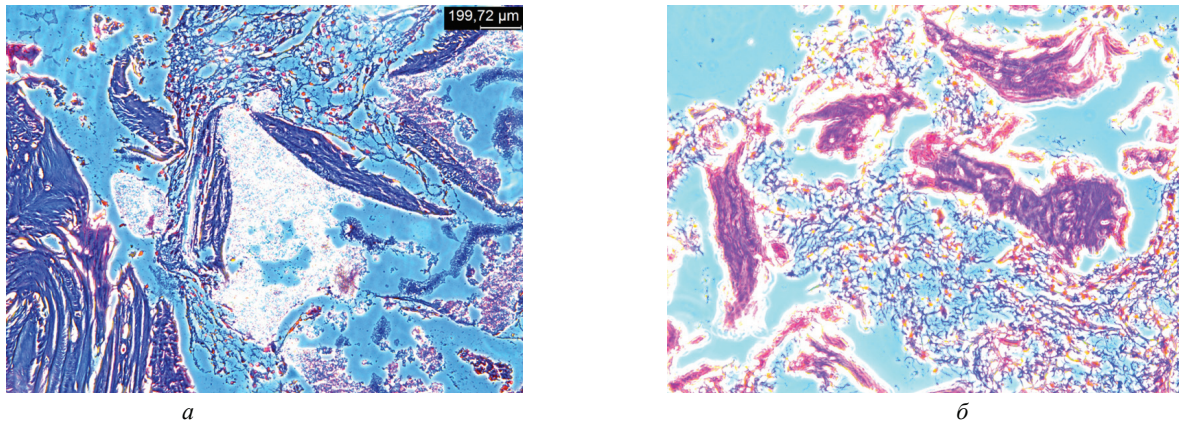


Рис. 5. Гистологический препарат биоптата костной ткани группы В: а) волокнистая структура вновь образовавшихся трабекул; б) четкая костная структура, (фазово-контрастная микроскопия, увеличение $\times 200$)

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов, которые образовались в группе В (спонтанное заживление, под кровяным сгустком) отмечали формирование костных трабекул, между которыми находилась пористая соединительная ткань с сосудами и лимфомакрофагальной инфильтрацией (рис. 4а). В центре трепанобиоптата костное формирование выражено слабо, а новообразованная костная ткань, преимущественно губчатого строения, которая визуализировалась по периферии биоптата. При этом костные трабекулы имели относительно четкую зрелую волокнистую структуру, отмечали формирование остеонов (рис. 4б).

При проведении фазово-контрастной микроскопии наблюдали четкую структуру костных трабекул (рис. 5).

Значение маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости носило положительную динамику в отдаленные сроки наблюдения (6-12 месяцев) у больных всех групп исследования ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$), однако у прооперированных группы Б, спустя 1 год наблюдений активность КФ была на 13,35% ($p < 0,05$) и на 33,40% ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) ниже на фоне повышения ЩФ на 8,84 ($p < 0,05$) и на 15,35% ($p > 0,05$) относительно аналогичных данных в группах А и В. При этом, индекс минерализации костной ткани у больных группы Б был на 8,84% и на 19,74% выше у прооперированных пациентов группы А и В, соответственно ($p > 0,05$, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$).

При проведении гистологического исследования биоптатов костной ткани спустя 6 месяцев наблюдений у больных группы А выявлено, что применение остеопластического материала «Колапан-Л» приводит к замещению костного дефекта не более чем на 1/3, при этом остальной объем занимают гранулы костнопластического материала. У больных группы Б полученные трепанобиоптаты имели строение костной ткани: между трабекул определяли костномозговые пространства и местами небольшие дольки остеопластического материала. У больных группы В, в образцах, которые изучались, процесс оссификации проходил на периферии, между небольшим количеством трабекул визуализировали подвижную соединительную ткань с лимфомакрофагальной инфильтрацией.

Выводы. Опираясь на результаты проведенного исследования, с уверенностью можно констатировать, что предложенная нами остеопластическая композиция на основе ММСК – ЖТ способствует более быстрой регенерации костной ткани и является хорошей альтернативой традиционным остеопластическим материалам для применения в современной стоматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Obaidi MM, Al-Bayaty FH, Al Batran R, Ibrahim OE, Daher AM. Ellagic Acid Increases Osteocalcin and Alkaline Phosphatase After Tooth Extraction in Nicotinic-Treated Rats. *Curr Pharm Des.* 2016;22(16):2403-10. doi: 10.2174/138161282216160428002842.
2. Kajiya H, Katsumata Y, Sasaki M, Tsutsumi T, Kawaguchi M, Fukushima T. Photothermal stress triggered by near-infrared-irradiated carbon nanotubes up-regulates osteogenesis and mineral deposition in tooth-extracted sockets. *Int J Hyperthermia.* 2015;31(6):635-42. doi: 10.3109/02656736.2015.1041430.
3. Canullo L, Heinemann F, Gedrange T, Biffar R, Kunert-Keil C. Histological evaluation at different times after augmentation of extraction sites grafted with a magnesium-enriched hydroxyapatite: double-blinded randomized controlled trial. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Apr;24(4):398-406. doi: 10.1111/clr.12035.
4. Gimble, J. M., Katz, A. J., & Bunnell, B. A. (2017). Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circulation Research*, 100, 1249–1260.
5. Halling Linder C, Ek-Rylander B, Krumpel M, Norgård M, Narisawa S, Millán JL, Andersson G, Magnusson P. Bone Alkaline Phosphatase and Tartrate-Resistant Acid Phosphatase: Potential Co-regulators of Bone Mineralization. *Calcif Tissue Int.* 2017 Jul; 101(1):92-101. doi: 10.1007/s00223-017-0259-2.
6. Belluci MM, de Molon RS, Rossa C Jr, Tetradis S, Giro G, Cerri PS, Marcantonio E Jr, Orrico SRP. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption. *J Nutr Biochem.* 2020 Mar; 77:108301. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108301.
7. Li Y, Jin D, Xie W, Wen L, Chen W, Xu J, Ding J, Ren D. PPAR- γ and Wnt Regulate the Differentiation of MSCs into Adipocytes and Osteoblasts Respectively. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018 Feb 23; 13(3):185-192. doi: 10.2174/1574888X12666171.
8. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, Pennesi G. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol.* 2015 May; 35(5):1482-90. doi: 10.1002/eji.200425405.
9. Li H, Ghazanfari R, Zacharaki D, Lim HC, Scheduling S. Isolation and characterization of primary bone marrow mesenchymal stromal cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Apr; 1370(1):109-18. doi: 10.1111/nyas.13102. PMID: 27270495.
10. Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine.

- Trends Mol Med. 2019 Feb; 15(2):59-68. doi: 10.1016/j.mol-med.2008.12.003. Epub 2009 Jan 21.
11. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002 Dec; 13(12):4279-95. doi: 10.1091/mbc.e02-02-0105.
12. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 2014 Apr 2;284(5411):143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
13. Winter A, Breit S, Parsch D, Benz K, Steck E, Hauner H, Weber RM, Ewerbeck V, Richter W. Cartilage-like gene expression in differentiated human stem cell spheroids: a comparison of bone marrow-derived and adipose tissue-derived stromal cells. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):418-29. doi: 10.1002/art.10767.
14. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, Kutepov SM, Mukhachev V, Lavroukov A, Kon E, Marcacci M. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med*. 2011 Feb 1;344(5):385-6. doi: 10.1056/NEJM200102013440516.
15. Uchida Y, Irie K, Fukuhara D, Kataoka K, Hattori T, Ono M, Ekuni D, Kubota S, Morita M. Commensal Microbiota Enhance Both Osteoclast and Osteoblast Activities. *Molecules*. 2018 Jun 23; 23(7):1517. doi: 10.3390/molecules23071517.
16. Skrypa OL, Bandrivsky YL. Determining the frequency of

- functional disorders of the TMJ in patients with mandible fractures depending on the location. *Wiad Lek*. 2020;73(2):245-249.
17. Bandrivsky Y, Bandrivska O, Gnid R, Minko L, Shevchuk M. Indicators of markers of bone metabolism in patients with generalized periodontitis depending on blood group. *Arch Balk Med Union*. 2019; 54(1):72-77. doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.10
18. Chen Q, Cai J, Li X, Song A, Guo H, Sun Q, Yang C, Yang P. Progranulin Promotes Regeneration of Inflammatory Periodontal Bone Defect in Rats via Anti-inflammation, Osteoclastogenic Inhibition, and Osteogenic Promotion. *Inflammation*. 2019 Feb;42(1):221-234. doi: 10.1007/s10753-018-0886-4.
19. Pilawski I, Tulu US, Ticha P, Schüpbach P, Traxler H, Xu Q, Pan J, Coyac BR, Yuan X, Tian Y, Liu Y, Chen J, Erdogan Y, Arioka M, Armario M, Wu M, Brunski JB, Helms JA. Interspecies Comparison of Alveolar Bone Biology, Part I: Morphology and Physiology of Pristine Bone. *JDR Clin Trans Res*. 2020 Jul 13:2380084420936979. doi: 10.1177/2380084420936979.
20. Bandrivsky YL, Bandrivska OO, Shkrebnjuk RY, Dyryk VT. Prevalence of the generalized periodontitis in patients with different groups blood in depending on age and periodontal biotype. *Wiad Lek*. 2020;73(1):119-122.
21. Meza-Zepeda LA, Noer A, Dahl JA, Micci F, Myklebost O, Collas P. High-resolution analysis of genetic stability of human adipose tissue stem cells cultured to senescence. *J Cell Mol Med*. 2018 Apr;12(2):553-63. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00146.x.

SUMMARY

RESULTS OF BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL RESEARCH IN THE RESTORATION OF BONE DEFECTS WITH THE HELP OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS OF ADIPOSE TISSUE

Bambuliak A., Kuzniak N., Honcharenko V., Ostafiychuk M., Palamar A.

HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

The aim of our study was to investigate the effectiveness of osteoplastic material based on MMSC - AT for the restoration of bone defects.

To study the processes of bone remodeling, in the replacement of bone defects after tooth extraction, patients were divided into three groups. Group A - 26 patients where used "Kolapan-L" to fill the bone defect; group B - 28 patients where for augmentation used osteoplastic composition "Kolapan-L" + MMSC-AT + PRP; group C - 25 patients in whom the healing of the bone defect occurred under a blood clot.

In the patients group B, after 1 year of observation, the activity of acid phosphatase was 13,35% $p > 0.05$ and 33,40%, $p > 0,05$, $p < 0.05$ below the increase in alkaline phosphatase by 8,84, $p > 0,05$, and 15,35%, $p > 0,05$ relative to similar data in groups

A and C. The index of bone mineralization in patients of group B was 8,84% and 19,74% higher than in the operated groups A and C, respectively $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$. When conducting histological examination of bone biopsies after 6 months of observation, in patients of group B, the obtained trepan biopsies had the structure of bone tissue: bone marrow spaces and sometimes small particles of osteoplastic material were determined between trabeculae.

Therefore, based on the results of the study, it is safe to say that our proposed osteoplastic composition based on MMSC - AT is a good alternative to traditional osteoplastic materials for use in modern dentistry.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue, acid phosphatase, alkaline phosphatase, osteoplastic material.

РЕЗЮМЕ

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Бамбуляк А.В., Кузник Н.Б., Гончаренко В.А., Остафийчук М.А., Паламар А.О.

Буковинский государственный медицинский институт, Черновцы, Украина

Цель исследования - определить эффективность применения остеопластического материала на основе мезенхималь-

ных мультипотентных стромальных клеток жировой ткани для восстановления костных дефектов.

Для изучения процессов ремоделирования костной ткани при замещении костных дефектов после удаления зуба пациенты разделены на три группы: группа А (n=26), в которой для заполнения костного дефекта применяли «Колопан-Л»; группа В (n=28), в которой для аугментации использовали остеопластическую композицию «Колопан-Л» + мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки жировой ткани (ММСК ЖТ) + обогащённая тромбоцитами плазма; группа С (n=26), в которой заживление костного дефекта происходило под кровяным сгустком.

У прооперированных больных группы В спустя год активность кислой фосфатазы (КФ) была на 13,35% (p<0,05) и 33,40% (p<0,05, p₁<0,05) ниже в сравнении с аналогичными данными в группах А и В, на фоне повышения щелочной фосфатазы (ЩФ) на 8,84 (p<0,05) и 15,35%, (p>0,05), соот-

ветственно. Индекс минерализации костной ткани у больных группы В был на 8,84% и 19,74% выше, чем у прооперированных больных групп А и В, соответственно (p₁>0,05, p₂<0,05). При проведении гистологического исследования биоптатов костной ткани спустя 6 месяцев у больных группы В полученные трепанобиоптаты имели строение костной ткани: между трабекул определялись костномозговые пространства и местами небольшие дольки остеопластического материала.

Опираясь на результаты проведенного исследования с уверенностью можно судить, что предложенная авторами остеопластическая композиция на основе ММСК ЖТ способствует более быстрой регенерации костной ткани и является хорошей альтернативой традиционным остеопластическим материалам для применения в современной стоматологии.

რეზიუმე

ბიოქიმიური და ჰისტოლოგიური კვლევა ძვლის დეფექტების აღდგენის დროს მულტიპოტენციური მეზენქიმური სტრომული უჯრედების გამოყენებით

ა.ბამბულიაკი, ნ.კუხნიანი, ვ.გონჩარენკო, მ.ოსტაფიიშუკი, ა.პალამარი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ცხიმოვანი ქსოვილის მულტიპოტენციური სტრომული უჯრედების საფუძველზე დამზადებული ოსტეოპლასტიკური მასალის გამოყენების ეფექტურობის განსაზღვრა ძვლის დეფექტების აღდგენისათვის.

ძვლის ქსოვილის რემოდელირების პროცესების შესწავლისათვის ძვლის დეფექტების ჩანაცვლების დროს კბილის ექსტრაქციის შემდეგ პაციენტები დაიყო სამ ჯგუფად: ჯგუფი А (n=26), სადაც ძვლის დეფექტის შევსებისათვის გამოიყენებულ იყო “კოლაპანი-ლ”; ჯგუფი В (n=28), სადაც აუგმენტაციისათვის გამოიყენებულ იყო ოსტეოპლასტიკური კომპოზიცია “კოლაპანი-ლ” + ცხიმოვანი ქსოვილის მულტიპოტენციური სტრომული უჯრედები + თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმა; ჯგუფი С (n=26), სადაც ძვლის დეფექტის შეხორცება ხორციელდებოდა სისხლის კოაგულაციით.

ნაოპერაციებ პაციენტებს ჯგუფი В-დან ერთი წლის შემდეგ მუდმივ ფოსფატაზას აქტივობა ჰქონდათ 13,35%-ით (p<0,05) და 33,40%-ით (p<0,05, p₁<0,05) ნაკლები, ვი-

დრე პაციენტებს ჯგუფი А- და ჯგუფი С-დან, ტუტე ფოსფატაზას მომატების ფონზე - 8,84%-ით (p<0,05) და 15,35%-ით (p>0,05), შესაბამისად. ძვლის ქსოვილის მინერალიზაციის ინდექსი В ჯგუფის პაციენტებში იყო 8,84%-ით და 19,74%-ით მეტი, ვიდრე А- და С-ჯგუფებში, შესაბამისად (p₁>0,05, p₂<0,05). 6 თვის შემდეგ ძვლის ქსოვილის ბიოპტატის ჰისტოლოგიური კვლევისას В ჯგუფის პაციენტებიდან მიღებული ტრეპანობიოპტატებს ჰქონდა ძვლის ქსოვილის შენება: ტრაბეკულებს შორის განისაზღვრებოდა ძვლის ტვინის სივრცეები, ზოგან – ოსტეოპლასტიკური მასალის მცირე ზომის წილები.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დამაჯერებლად შეიძლება მსჯელობა იმის შესახებ, რომ ავტორების მიერ მოწოდებული ოსტეოპლასტიკური კომპოზიცია ცხიმოვანი ქსოვილის მულტიპოტენციური სტრომული უჯრედების საფუძველზე ხელს უწყობს ძვლის ქსოვილის სწრაფ რეგენერაციას და წარმოადგენს ტრადიციული ოსტეოპლასტიკური მასალების კარგ ალტერნატივას თანამედროვე სტომატოლოგიაში გამოყენებისათვის.

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: МИРОВОЙ ОПЫТ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГРЕССА ДЛЯ УКРАИНЫ (ОБЗОР)

¹Дмитренко И.А., ²Круть А.Г., ²Толстанов К.О., ²Горачук В.В.

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет;

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

Заболевания полости рта рассматриваются в современной научной литературе как глобальная многоаспектная проблема, решение которой зависит от совместных действий пра-

вительств, систем здравоохранения, местных сообществ и каждого гражданина.

Медицинский аспект проблемы заключается в самой

высокой распространенности заболеваний полости рта в сравнении с другими патологическими состояниями и преимущественно хроническом характере их течения. От нелеченых заболеваний полости рта, таких как кариес зубов, болезни пародонта, рак полости рта, инфекционные заболевания полости рта, травмы и наследственные болезни, страдает 3,5 млрд людей мира, при этом значительно снижается качество их жизни [1].

Заболевания полости рта не являются локальной проблемой: они имеют общие факторы риска – высокое потребление сахара и табака, нерациональное питание – с сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком и диабетом [17]. Хорошо изучены связи болезней пародонта с инсультом, диабетом, деменцией, респираторными заболеваниями [10,23]. Слизистая полости рта часто поражается у ВИЧ-инфицированных пациентов [18].

Определяют здоровье полости рта, кроме поведенческих (высокий уровень потребления сахаров, употребление табака, алкоголя), и другие многочисленные факторы риска, к которым относятся: социокультурные (плохие условия жизни, низкий уровень образования, низкая культура гигиены полости рта); экологические (ограничение доступа к качественной воде по санитарно-эпидемиологическим характеристикам и содержанию микроэлементов; загрязненная окружающая среда); доступность населения к системам здравоохранения и стоматологическим услугам [11,21].

Обозначенные факторы риска указывают на то, что медицинский аспект заболеваний полости рта тесно связан с социальным и экономическим аспектами, поскольку известно, что заболевания полости рта в достаточной мере поддаются профилактике и лечению. Широкая распространенность этих болезней, особенно среди населения стран с низким и средним уровнем дохода, в частности, среди детей, маргинальных групп и пожилых людей, свидетельствует, таким образом, о недостаточности профилактических и лечебных вмешательств, неравенстве населения в доступе к стоматологической помощи и профилактическим услугам [20].

Стоматологическая помощь является одной из самых дорогостоящих среди других видов медицинской помощи. В 2010 году прямые затраты на лечение заболеваний полости рта в мире составили 298 млрд долларов США, или в среднем 4,6% мировых расходов на здравоохранение [15].

В целом, острая проблема финансовой доступности стоматологической помощи решается в каждой стране в зависимости от национальных условий. В государствах-членах Европейского Союза стоимость затрат на лечение заболеваний полости рта отличается в зависимости от принятого способа оплаты: из государственных фондов, через частное страхование, путем непосредственной оплаты пациентами или сочетанием этих вариантов. По данным исследований, стоимость стоматологической помощи колебалась от 72 евро в Англии, если предоставлялась в рамках Национальной службы здоровья, до 603 евро в Дании [8]. Пациенты в Италии, Испании, как и большая их часть в Румынии, все расходы на лечение оплачивают за счет собственных средств. В Болгарии возможность каждого амбулаторного посещения стоматолога стоит пациенту 2,8 лева (1,4 евро). Если лечение осуществляется на условиях совместной с государством оплаты, то пациент оплачивает до 40,0% стоимости услуг от оплаты, предусмотренной контрактом со стоматологом. В частном секторе стоматологические услуги полностью оплачиваются пациентом [19]. В Канаде и Западной Австралии, несмотря на значительное увеличение рас-

ходов правительства на стоматологическую помощь, большая часть расходов покрывается пациентами [25,37].

Политика ВОЗ, в частности, в Европейском регионе, относительно здоровья полости рта, направлена на поддержку стран, их правительств, местных сообществ и систем здравоохранения на ряд мер по укреплению здоровья полости рта и профилактику заболеваний полости рта в соответствии со стратегией профилактики хронических заболеваний и укрепления здоровья «Здоровье-2020». Политика общественного здравоохранения должна быть направлена в первую очередь на эффективный контроль факторов риска для одновременной профилактики заболеваний полости рта и других хронических заболеваний; внедрение эффективных фторидных программ для профилактики кариеса зубов; разработку программ для укрепления здоровья полости рта, гигиены полости рта для детей, малообеспеченных и бедных групп населения; разработку стратегий борьбы с социальным неравенством в отношении здоровья полости рта; развитие первичной стоматологической помощи и справедливых с финансовой точки зрения услуг; внедрение эпиднадзора за болезнями полости рта в национальные системы эпиднадзора за неинфекционными заболеваниями [38].

В Украине, одной из крупнейших по площади стране Восточной Европы, по данным отечественных исследований, распространенность кариеса у взрослого населения достигает 95,0-98,0% в зависимости от региона, заболеваниями тканей пародонта страдает 85,0-95,0% населения, в частности, 60,0-80,0% детей. Травматические повреждения челюстно-лицевой области получают ежегодно от 3,2 до 8,0% всех травмированных в стране. Дети с расщелиной верхней губы и неба рождаются в соотношении 1: 650 новорожденных. Заболеваемость раком полости рта увеличилась с 19,8 до 23,3 на 100 тыс. населения за 2008-2018 гг. [14].

Актуальность проблемы болезней полости рта на мировом уровне, рекомендации ВОЗ относительно ее решения, высокий уровень этих заболеваний в Украине обусловили целесообразность проведения теоретического анализа факторов риска, законодательного, финансового, кадрового обеспечения профилактики и лечения заболеваний полости рта и разработки национальной концептуальной модели организации стоматологической помощи.

Цель исследования - провести теоретический анализ факторов риска, законодательного, финансового, кадрового обеспечения профилактики и лечения заболеваний полости рта населения Украины и разработать национальную концептуальную модель организации стоматологической помощи.

Материал и методы. Использованы общенаучные и специфические методы исследования в социальной медицине: системного подхода и анализа, концептуального моделирования, графический. Материалом исследования являлись данные Государственной службы статистики Украины, нормативно-правовые документы, научные источники из базы данных PubMed и публикации отечественных ученых (всего 41 ед.).

Результаты и обсуждение. Поскольку организация стоматологической помощи должна быть ориентирована в первую очередь на профилактические меры, общие для неинфекционных заболеваний, в том числе, полости рта, исследовались факторы риска для здоровья полости рта украинцев. Один из таких факторов риска – уровень жизни – оказался низким для почти четвертой части населения страны, поскольку с 2004 по 2019 гг. количество населения со среднедушевым эквивалентным общим доходом в месяц

ниже фактического прожиточного минимума увеличилось с 6,3 млн человек до 8,9 млн человек, или с 16,7% до 23,1% от всего населения [2,3,13].

Характер питания украинцев также изменился к худшему: в период 2010-2019 гг. снизилось употребление продуктов, положительно влияющих на состояние зубов, костей, массу тела в расчете в среднем на одного человека в месяц, а именно, молока и молочных продуктов – с 19,2 до 19,0 кг, рыбы и рыбных продуктов – с 1,8 до 1,5 кг, растительных жиров – с 1,8 до 1,4 кг. Снизилось употребление овощей с 9,5 до 8,8 кг в месяц на одного жителя при рекомендуемых нормах 12 кг в месяц на одного человека. Употребление сахара также снизилось с 3,0 кг до 2,6 кг в месяц на одного жителя, оставаясь при этом почти в 2 раза выше норм, рекомендуемых ВОЗ [5,7].

Поведенческие факторы риска остаются актуальными для населения Украины: острые и хронические расстройства вследствие употребления психоактивных веществ, в частности, алкоголя, стабильно занимают первые два места в рейтинге заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами. Удельный вес расстройств вследствие употребления психоактивных веществ составлял 64,79% всех новых случаев психопатологии в 2014 г. против 60,74% в 2010 г. Из них 45,67% приходилось на острые, остальные – на хронические психические расстройства [16]. Расстройства психики и поведения из-за употребления алкоголя регистрировались в целом на конец 2018 г. у 456 158 человек, что составило 1080,51 на 100 тыс. нас., а острые психотические алкогольные расстройства – у 2 544 человек, или у 6,03 на 100 тыс. нас. [27].

Другой поведенческий фактор риска для здоровья полости рта, а также других органов и систем – табакокурение – также широко распространен в Украине. По данным анализа результатов опроса населения в 2018 г., в возрасте 12 лет и старше курили табак 5 959,1 тыс. человек. Высокая интенсивность курения – от 11 до 15 сигарет в сутки – отмечалась у 12,9% курильщиков, а от 16 до 20 сигарет в сутки – у 33,1% курильщиков, всего у 46,0% лиц с табакокурением [24]. Более высокие цифры продемонстрировали результаты первого общенационального исследования по распространенности основных факторов риска неинфекционных заболеваний в Украине, проведенного Центром общественного здоровья: в 2019 г. треть украинцев были активными курильщиками. Исследованием выявлено также высокие уровни употребления алкоголя, чрезмерное употребление соли, недостаточное количество фруктов и овощей в рационе, широкое распространение избыточного веса и ожирения [26].

В структуре совокупных расходов одного домохозяйства алкогольные напитки и табачные изделия составляли в среднем за месяц от 3,4% в 2010 г. до 3,2% в 2019 г., при этом в 2012-2013 гг. показатель был 3,5%, в 2018 г. – 3,4%, т. е. в среднем эти расходы практически были стабильными. В то же время отмечалось постепенное и стойкое увеличение расходов на охрану здоровья – с 3,2% до 4,1% при уменьшении затрат на отдых и культуру с 1,8 до 1,6%, на образование – с 1,3% до 1,1% [6].

По данным анализа самооценки доступности медицинской помощи членам домохозяйств, количество населения, которое обращалось за последние 12 месяцев за медицинской помощью к стоматологу в государственное лечебное учреждение, составило в 2016 г. 13,9% от всех обратившихся, в 2017 г. – 14,2%, а в частное – соответственно 8,1% и 7,8%. Т. е. очевидным есть предпочтения граждан получать

услуги по стоимости более дешевые, какими они есть в государственных учреждениях. Преграды на пути к стоматологической помощи ощутили на себе члены 1215,3 тыс. домохозяйств в 2016 г., 1483,3 тыс. домохозяйств – в 2017 г., из них по причине высокой стоимости услуг в 2016 г. – 95,7% человек, в 2017 г. – 98,0% человек [4].

Таким образом, анализ наиболее влияющих на состояние здоровья полости рта факторов риска указал на их широкое распространение среди населения Украины, а статистические данные о распространенности болезней полости рта, обозначенные выше, свидетельствуют о реализации этих факторов риска. Этому способствует несовершенство государственного регулирования борьбы с табакокурением и алкоголизмом, о чем свидетельствует следующее.

Несмотря на ратификацию Украиной Рамочной Конвенции ВОЗ по борьбе против табака еще в 2006 г. и принятия в этом же году Закона об уменьшении употребления табачных изделий и их вредного влияния на здоровье населения [40], соответствующая государственная программа борьбы с табакокурением была кратковременной и финансировалась только из международных источников. В Украине отсутствуют формализованная государственная стратегия борьбы с табаком, программы и мероприятия по контролю за выполнением законодательства, координирующие органы и механизмы финансирования борьбы с табакокурением.

Приблизительно такая же ситуация имеет место в отношении борьбы с алкоголизмом: целевого законодательства, направленного на борьбу с алкоголизмом, в Украине не создано; не наработаны мероприятия по координации и взаимодействию между различными субъектами при проведении профилактической работы; нет дифференцированного подхода к лицам, которые употребляют алкогольные напитки. Основным регулятором борьбы с пьянством и алкоголизмом есть Кодекс об административных нарушениях, которым предусматриваются очень низкие штрафы за распивание спиртных напитков в неустановленных местах, нарушение правил их реализации либо употребление их несовершеннолетними.

Дополняет данные о факторах риска и низком уровне их государственного регулирования дифференциация регионов Украины по критерию содержания фтора в питьевой воде. Отсутствие или низкие уровни фтора (0-0,3 мг/л) наблюдаются в Закарпатской, Ивано-Франковской, Черновицкой, Львовской, Волынской, Ровенской областях. Пониженный уровень содержания фтора в питьевой воде (0,3-0,6 мг/л) – в Житомирской, Хмельницкой, Винницкой, Одесской, Николаевской, Херсонской, Киевской, Запорожской областях и Автономной Республике Крым. Содержание фтора в воде повышено (1,5-3,0 мг/л) в Полтавской, Кировоградской, Днепропетровской, Донецкой областях. Таким образом, вследствие нарушения микроэлементного состава питьевой воды существует угроза развития кариеса зубов из-за низкого содержания фтора для населения более половины регионов Украины и развития флюороза из-за высокого содержания фтора – для жителей четырех регионов [41].

В то же время государственная программа «Питьевая вода Украины» на 2001-2020 гг. не предусматривала контроль за микроэлементным составом воды и какие-либо мероприятия по приведению его в соответствие на предмет содержания фтора [39].

В Украине законодательно не регулируется потребление сахаросодержащих напитков, в то время как их вредное влияние на здоровье, в частности, полости рта, давно доказано учеными и экспертами [12].

Законодательное регулирование финансовой доступности стоматологической помощи в Украине неоднозначно, поскольку в отличие от статьи 48 Конституции Украины, которая гарантирует право гражданам на бесплатную медицинскую помощь в учреждениях здравоохранения государственной и коммунальной формы собственности [22; 29], услуги зубопротезирования другим законодательным актом обеспечиваются путем прямой оплаты пациентами. Платными есть стоматологические услуги хозрасчетных отделений и кабинетов учреждений здравоохранения государственной и коммунальной формы собственности, а также частно-практикующих учреждений стоматологического профиля [28,33].

Государственная финансовая защита в виде льготного зубопротезирования охватывает такие группы населения, как жертвы нацистских преследований, ветераны труда и некоторые категории граждан старших возрастных групп. Однако с 2015 г. эти льготы ограничены в зависимости от совокупного дохода семьи, где проживают указанные граждане [31,34-36].

Предоставление стоматологических услуг в Украине, по данным Центра медицинской статистики, обеспечивается сетью государственных и коммерческих учреждений. В системе Министерства здравоохранения Украины на конец 2018 г. функционировали 1413 ед. таких учреждений, в частности, 142 самостоятельные стоматологические поликлиники для взрослых, 13 – для детей. Стоматологические отделения (кабинеты) работали в 1087 многопрофильных учреждениях здравоохранения, из них 398 – на базе центральных районных больниц, 71 – районных, 7 – участковых больниц. Хозрасчетные стоматологические отделения входили в структуру 152 многопрофильных медицинских учреждений. Кроме того, работали 552 хозрасчетных зубопротезных отделения. Сеть частных стоматологических учреждений в 2018 году насчитывала 4111 ед.

Сеть стоматологических учреждений претерпела структурные изменения вследствие реформирования первичной медицинской помощи. В результате реформы были свернуты стоматологические кабинеты в сельской местности, школах и других учреждениях образования. Стоматологическая помощь в результате реформы предоставляется только в учреждениях вторичной медицинской помощи, а сложная патология, связанная с хирургическими проблемами, раком, врожденной патологией – в условиях высокоспециализированных учреждений. Таким образом, профилактическая составляющая и доступность населения к первичной стоматологической помощи в Украине ограничены.

Кадровое обеспечение учреждений стоматологического профиля высокое и составляло в 2008 и 2018 гг. 93,3% и 92,4% соответственно по показателю укомплектованности штатных должностей врачей-стоматологов с учетом совместительства, а также 99,0% и 106,2% за тот же период по показателю укомплектованности штатных должностей физическими лицами. Удельный вес аттестованных врачей-стоматологов составлял 73,3% и 73,7% соответственно.

В то же время среди специалистов в сфере стоматологии отсутствует такая должность, как гигиенист зубной, хотя квалификационные требования утверждены приказом Министерства здравоохранения [30]. Зубные врачи уже более 10 лет не готовятся учреждениями медицинского образования. В итоге среднее кадровое звено, по квалификационным требованиям которое призвано в первую очередь осуществлять профилактику заболеваний полости рта, не укомплектовано.

Если реформирование первичной медицинской помощи в Украине ограничило физическую доступность населения к стоматологической помощи, то реформирование вторичной медицинской помощи ограничило финансовую доступность стоматологических услуг за счет бюджетных средств, поскольку предложенная программа медицинских гарантий в рамках реформирования охватывает только экстренную стоматологическую помощь взрослым, экстренную и плановую стоматологическую помощь детям до 18 лет [32]. Профилактическая составляющая обеспечения здоровья полости рта не рассматривается в рамках указанной программы. Государственная программа профилактики и лечения стоматологических заболеваний действовала в Украине в течение 2002-2007 гг., но не была выполнена в полном объеме и не продолжена после истечения указанного срока.

Обеспечение качества стоматологической помощи в Украине, начиная с 2014 г., утратило статус отраслевой задачи. Прямое использование международных клинических руководств и клинических протоколов медицинской помощи полностью передано учреждениям здравоохранения, но их возможности ограничены слабой материально-технической базой и наличием в рекомендациях перечня лекарственных средств, не зарегистрированных в Украине.

Учитывая вышеизложенное, авторы считают необходимым предложить концептуальную модель организации стоматологической помощи населению Украины (рис.), опираясь на рекомендации экспертов ВОЗ [9] и мировой опыт организации стоматологической помощи.

Составляющие элементы модели предполагают соответствующие отклики на проблемы организации стоматологической помощи в Украине, которые могут быть реализованы в существующей системе медицинской помощи населению.

Глобальная задача, которая предусматривается моделью, – улучшение здоровья полости рта – может состоять из последовательно-параллельного решения интервальных задач: возобновления доступа населения к первичной стоматологической помощи, улучшения доступа к стоматологической помощи социально незащищенных контингентов населения, повышение качества стоматологической помощи и обеспечение охвата населения профилактическими программами с целью улучшения общего здоровья, что отразится положительно и на здоровье полости рта.

Реализация модели возможна при осуществлении мероприятий, касающихся медицинских услуг, которые должны стать более доступными для населения, адаптации международных клинических руководств на отраслевом уровне с дальнейшей имплементацией в учреждения здравоохранения стоматологического профиля, с учетом ресурсных возможностей и отечественного перечня лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения.

Важным компонентом модели следует считать улучшение кадрового обеспечения профилактических услуг и модернизацию устаревшего стоматологического оборудования.

Модель предполагает важные изменения в обеспечении финансирования стоматологических услуг, которые в первую очередь касаются профилактических мероприятий в пределах программы государственных гарантий стоматологической помощи социально незащищенным группам населения (детям, подросткам, беременным, малообеспеченным контингентам). Реальные возможности улучшения финансирования профилактических программ открываются и в рамках реформы местного самоуправления в Украине, когда местные сообщества могут в рамках законодательной

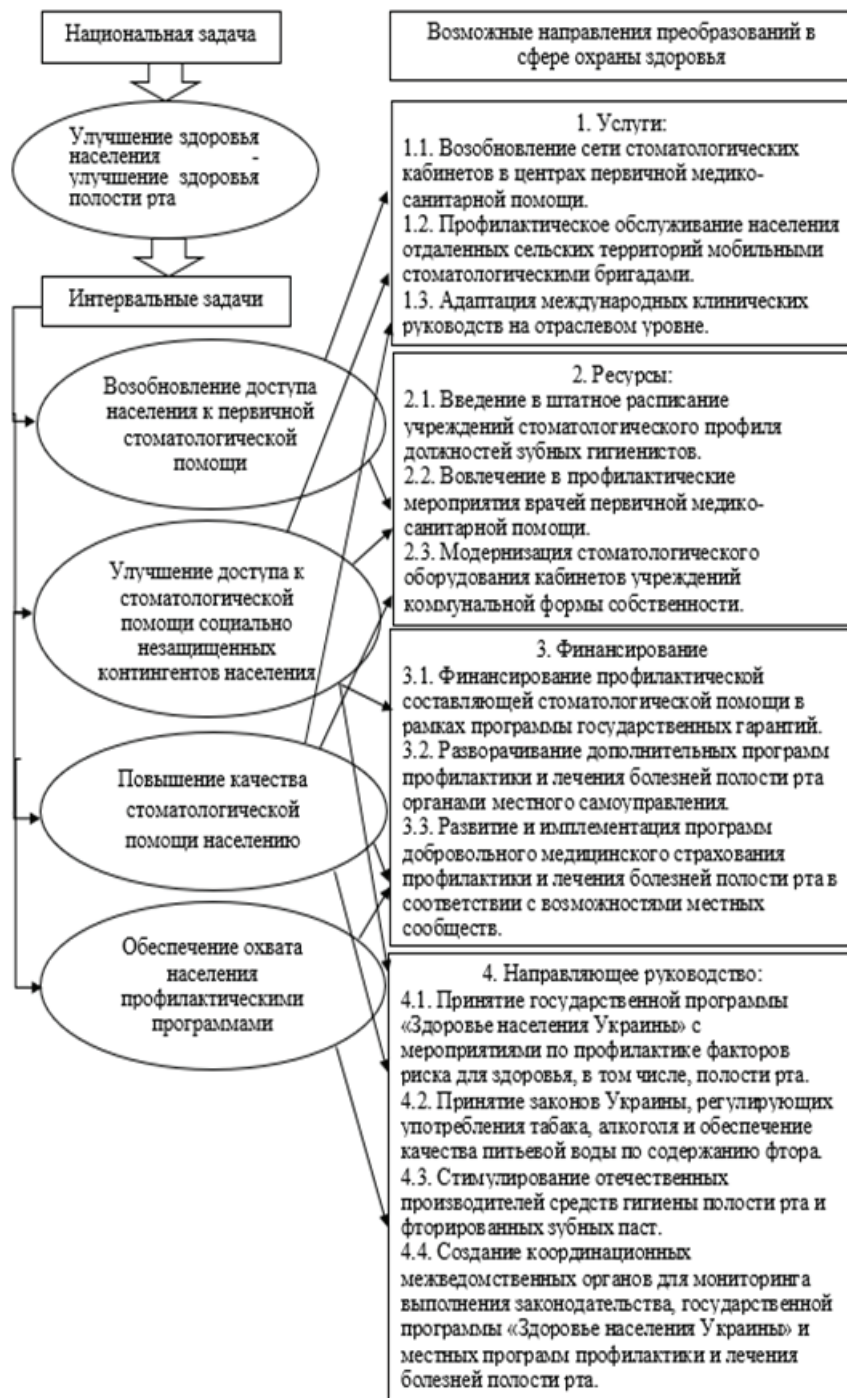


Рис. Концептуальная модель организации стоматологической помощи населению Украины

ответственности за здоровье своих граждан выделять часть средств для мероприятий по профилактике болезней полости рта. Более обеспеченные граждане могут воспользоваться программами добровольного медицинского страхования, развитие которых также может осуществляться при поддержке органов местного самоуправления.

Важнейшей составляющей модели следует считать руководство здоровьем населения на государственном уровне, акцентированное на профилактических мероприятиях в рамках государственной программы «Здоровье населения Украины». Профилактические мероприятия должны учитывать целевые факторы риска, общие для основных заболева-

ний, влияющих на заболеваемость и смертность населения, и являющихся в том числе общими факторами риска для болезней полости рта. Государственная политика профилактики факторов риска, закреплённая законодательно, может оказать существенное влияние на общее здоровье населения, в том числе, и здоровье полости рта.

Выводы. 1. Проблема здоровья полости рта остается глобальной проблемой здоровья населения мира. В частности, эта проблема касается населения Украины, о чем свидетельствуют высокие уровни распространенности кариеса, заболеваний пародонта, травм, онкологических и врожденных заболеваний полости рта.

2. Поддержка низкого уровня здоровья полости рта населения Украины связана с воздействием многочисленных факторов риска: низкого уровня жизни, широкого распространения табакокурения, употребления алкоголя, низкого или высокого (в зависимости от региона) содержания фтора в воде.

3. Имеют место низкий уровень географической доступности первичной стоматологической помощи и финансовой доступности стоматологических услуг для большинства населения, а также отсутствие профилактических программ, направленных на сохранение здоровья, в частности, полости рта.

4. С учетом мирового опыта и рекомендаций ВОЗ предложена концептуальная модель организации стоматологической помощи населению Украины, существенными компонентами которой являются: улучшение географической и финансовой доступности стоматологической помощи, повышение ее качества, профилактическая направленность и государственное регулирование.

ЛИТЕРАТУРА

- Bernabe E., Marcenes W., Hernandez C.R., Bailey J., Abreu L.G., Alipour V. et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res.* 2020 Apr; 99(4): 362–373. Published online 2020 Mar 2. doi: 10.1177/0022034520908533.
- Чисельність наявного населення України на 1 січня 2019 року. Збірник. Державна служба статистики України. 2019. 83.
- Держстандарт України, 1998-2020. Диференціація життєвого рівня населення. [Internet]. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/gdvdg/duf/arh_duf_u.htm.
- Держстандарт України, 1998-2020. Самооцінка населенням стану здоров'я та рівня доступності окремих видів медичної допомоги у 2017 році. [Internet]. Available from: <http://www.ukrstat.gov.ua/operativ>
- Держстандарт України, 1998-2020. Споживання продуктів харчування в домогосподарствах. [Internet]. Available from: <http://www.ukrstat.gov.ua/operativ>
- Держстандарт України, 1998-2020. Структура сукупних витрат домогосподарств (1999-2019). [Internet]. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/gdvdg/ssv/arh_ssv_u.htm.
- Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No. 916. Geneva: World Health Organization; 2003. 160 p.
- Eaton KA., Ramsdale M, Leggett H, Csikar J, Vinall K, Whelton H, Douglas G. Variations in the provision and cost of oral healthcare in 11 European countries: a case study. *Int Dent J.* 2019 Apr;69(2):130-140. doi: 10.1111/idj.12437. Epub 2018 Sep 19.
- Fekri O, Masarayan ER, Klazinga N. Оценка эффективности систем здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ: какие сферы и показатели используют государства-члены при проведении измерений? Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2018 г. (Сводный доклад №55 Сети фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ)).
- Fiorillo L. Oral Health: The First Step to Well-Being. *Medicina (Kaunas).* 2019 Oct; 55(10): 676. doi: 10.3390/medicina55100676.
- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO; 2015. 70 p.
- Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015. 50 p.
- Комплексна оцінка бідності та соціального відчуження в Україні за 2016-2018 роки. Аналітична записка. Інститут демографії та соціальних досліджень імені М. В. Птухи. Київ, 2019. С. 13.
- Круть АГ. Аналіз стану стоматологічного здоров'я населення України (Огляд літератури). 36. наук. праць співробітн. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;33: 47-54.
- Listl S, Galloway J, Mossey PA et al. Global economic impact of dental diseases. *J Dent Res.* 2015; 94: 1355–61. doi: 10.1177/0022034515602879. Epub 2015 Aug 28.
- Маркотова ЛМ., Лінський ІВ., Бараненко ОВ. Аналіз динаміки поширеності та захворюваності на розлади психіки і поведінки внаслідок уживання психоактивних речовин в Україні за період 1990-2014 років. Психіатрія, неврологія та медична психологія. Том 4, № 1 (7), 2017. С. 52-58.
- Northridge ME., Kumar A, Kaur R. Disparities in Access to Oral Health Care. *Annu Rev Public Health.* 2020 April 02; 41: 513–535. doi:10.1146/annurev-publhealth-040119-094318.
- Oral health and noncommunicable diseases [Internet]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/oral-health/policy/oral-health>
- Peeva YB. Oral Health Prevention and the Current Healthcare System in Bulgaria. *EC Dental Science* 18.3 (2019): 372-376.
- Peres MA, Macpherson L MD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MSc Manu R et al. Oral diseases: a global public health challenge. *www.thelancet.com* Vol 394 July 20, 2019. 249-259.
- Petersen PE, Ogawa H. Prevention of dental caries through the use of fluoride – the WHO approach. *Community Dental Health* (2016) 33, 66–68. doi:10.1922/CDH_Petersen03.
- Рішення Конституційного Суду України від 29 травня 2002 року N 10-рп/2002 Справа N 1-13/2002. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v010p710-02#Text>.
- Sabbah W, Folyan MO, Maha El. The Link between Oral and General Health. *International Journal of Dentistry.* Volume 2019, Article ID 7862923. <https://doi.org/10.1155/2019/7862923>.
- Самооцінка населенням стану здоров'я та рівня доступності окремих видів медичної допомоги у 2018 році. Статистичний збірник. Державна служба статистики України. Київ, 2019. С. 129.
- The State of Oral Health in Canada. March 2017. Canadian Dental Association. 30 p.
- Центр громадського здоров'я МОЗ України. Головна/Новини та публікації. Результати першого загальнонаціонального дослідження STEPS. [Internet]. Available from: <https://phc.org.ua/news>
- Центр медичної статистики МОЗ України. Статистичні дані. [Internet]. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>.
- Верховна Рада України. Законодавство України. Кабінет Міністрів України. Постанова від 17 вересня 1996 р. № 1138 Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних і комунальних закладах охорони здоров'я та вищих медичних навчальних закладах [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show>
- Верховна Рада України. Законодавство України. Конституція України від 28.06.1996 № 254К/96. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
- Верховна Рада України. Законодавство України. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2002 р. № 117 Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78. Охорона здоров'я. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show>
- Верховна Рада України. Законодавство України. Кабінет Міністрів України. Постанова від 4 червня 2015 р. №

- 389 Про затвердження Порядку надання пільг окремим категоріям громадян з урахуванням середньомісячного сукупного доходу сім'ї. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/389-2015-%D0%BF#Text>.
32. Верховна Рада України. Законодавство України. Кабінет Міністрів України. Постанова від 5 лютого 2020 р. № 65 Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show>
33. Верховна Рада України. Законодавство України. Закон України від 19 листопада 1992 року № 2801-ХІІ Основи законодавства України про охорону здоров'я. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>.
34. Верховна Рада України. Законодавство України. Закон України від 23 березня 2000 року № 1584-ІІІ про жертви нацистських переслідувань. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1584-14#Text>.
35. Верховна Рада України. Законодавство України. Закон України від 22 жовтня 1993 року № 3551-ХІІ Про статус ветеранів війни, гарантії їх соціального захисту. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show>
36. Верховна Рада України. Законодавство України. Закон України від 16 грудня 1993 року № 3721-ХІІ Про основні засади соціального захисту ветеранів праці та інших громадян похилого віку в Україні [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3721-12#Text>.
37. WA Department of Health. State Oral Health Plan 2016-2020. Perth: Office of the Chief Dental Officer, Clinical Services and Research, Department of Health, 2016. 100 p. P. 9-15.
38. WHO. Regional Office For Europe. Health topics. Disease prevention. Oral health [Internet]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/oral-health>
39. Закон України від 03 березня 2005 року № 2455-ІV Про загальнодержавну цільову програму «Питна вода України» на 2011-2020 роки. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2455-15#Text>.
40. Закон України від 22 вересня 2005 року № 2899-ІV Про заходи щодо попередження та зменшення вживання тютюнових виробів і їх шкідливого впливу на здоров'я населення. [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2899-15#Text>.
41. Жовинский ЭЯ., Крюченко НО. Прикладное значение геохимии фтора. Пошукова та екологічна геохімія. 2007. № 1. С. 3-13. [Internet]. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pteg_2007_1_3.

SUMMARY

CONCEPTUAL MODEL OF DENTAL CARE ORGANIZATION: WORLD EXPERIENCE AS A PROGRESS OPPORTUNITY FOR UKRAINE (REVIEW)

¹Dmitrenko I., ²Krut A., ²Tolstanov K., ²Horachuk V.

¹Ivano-Frankovsk National Medical University; ²Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Diseases of the oral cavity are considered as a health problem for the population of the whole world, in particular, Ukraine. Purpose of the study - to analyze the risk factors, legislative, financial, personnel support for the prevention and treatment of oral diseases of the population of Ukraine; to develop a national conceptual model for the organization of dental care.

State statistics data, regulatory documents, scientific sources; methods of systems approach and analysis, conceptual modeling, graphic.

A low standard of living is typical for 23.1% of the population of Ukraine; high levels of tobacco smoking, alcohol consumption, sugar consumption, insufficient amount of fruits and vegetables in the diet are common in the population. Low fluoride content in drinking water is a threat to the development of caries. The legal regulation of oral health needs improvement. A national conceptual model of the organization of dental care has been developed on the basis of an analysis of world experience and WHO recommendations, the main components of the model are determined: improving geographical and financial accessibility; improving quality; preventive focus; state regulation.

The world experience in the provision of dental care and the national characteristics of the health care system made it possible to substantiate and develop a conceptual model for organizing dental care for the population of Ukraine.

Keywords: oral health; risk factors; dental care; model; geographical and financial accessibility; government regulation.

РЕЗЮМЕ

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ: МИРОВОЙ ОПЫТ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГРЕССА ДЛЯ УКРАИНЫ (ОБЗОР)

¹Дмитренко И.А., ²Круть А.Г., ²Толстанов К.О., ²Горачук В.В.

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет; ²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Заболевания полости рта рассматриваются как проблема здоровья населения всего мира, в частности Украины.

Цель исследования - анализ факторов риска, законодательного, финансового, кадрового обеспечения профилактики и лечения заболеваний полости рта населения Украины и разработка национальной концептуальной модели организации стоматологической помощи.

Материалом исследования являлись данные Государственной службы статистики Украины, нормативно-правовые документы, научные источники из базы данных PubMed и публикации отечественных ученых. Использованы общенаучные и специфические методы исследования в социальной медицине: системный подход и анализ, концептуальное моделирование, графический метод.

Для 23,1% населения Украины характерен низкий уровень жизни; в популяции распространены высокие уровни табакокурения, употребления алкоголя, сахара, недостаточное количество фруктов и овощей в рационе. Низкое содержание фтора в питьевой воде создает угрозу развития кариеса. Законодательное регулирование здоровья полости рта требует усовершенствования. На основе анализа мирового опыта и рекомендаций ВОЗ разработана национальная концептуальная модель организации стоматологической помощи, основными компонентами которой определены: улучшение географической и финансовой доступности; повышение качества; профилактическая направленность; государственное регулирование.

Мировой опыт оказания стоматологической помощи и на-

ациональные особенности системы охраны здоровья позволили обосновать и разработать концептуальную модель организации стоматологической помощи населению Украины.

რეზიუმე

სტომატოლოგიური სამსახურის ორგანიზების კონცეპტუალური მოდელი: მსოფლიო გამოცდილება, როგორც პროგრესის შესაძლებლობა უკრაინისათვის (მიმოხილვა)

¹ი.დმიტრენკო, ²ა.კრუტი, ³კ.ტოლსტანოვი, ²ვ.გორაჩუკი

¹ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²დიპლომის შემდგომი განათლების პ.შუპიკის სახ. ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინის მოსახლეობის პირის ღრუს დაავადებების რისკის ფაქტორების, პროფილაქტიკის და მკურნალობის საკანონმდებლო, ფინანსური და საკადრო უზრუნველყოფის ანალიზი და სტომატოლოგიური დახმარების ორგანიზების ეროვნული კონცეპტუალური მოდელის შემუშავება.

კვლევის მასალას წარმოადგენდა უკრაინის სტატისტიკის სახელმწიფო სამსახურის მონაცემები, ნორმატიულ-სამართლებრივი დოკუმენტები, სამეცნიერო წყაროები PubMed-ის მონაცემთა ბაზიდან და სამა-

მულო ავტორების პუბლიკაციები. გამოყენებულია სოციალური მედიცინის კვლევის ზოგადი სამეცნიერო და სპეციფიკური მეთოდები: სისტემური მიდგომა და ანალიზი, კონცეპტუალური მოდელირება, გრაფიკული მეთოდი.

უკრაინის მოსახლეობის 23,1%-ის ცხოვრების დონე დაბალია; პოპულაციაში გავრცელებულია თამბაქოს, ალკოჰოლის, შაქრის მოხმარების მაღალი დონე, ხილის და ბოსტნეულის უკმარისობა რაციონში. ფთორის დაბალი შემცველობა სასმელ წყალში წარმოშობს კარიესის განვითარების რისკს. პირის ღრუს ჯანმრთელობის სამართლებრივი რეგულაცია საჭიროებს სრულყოფას.

მსოფლიო გამოცდილების და ჯანმო-ს რეკომენდაციების ანალიზის საფუძველზე შემუშავებულია სტომატოლოგიური დახმარების ორგანიზების ეროვნული კონცეპტუალური მოდელი, რომლის ძირითად კომპონენტებად განსაზღვრულია: გეოგრაფიული და ფინანსური წვდომის გაზრდა, ხარისხის ამაღლება, პროფილაქტიკური მიმართულების გაძლიერება, სახელმწიფო რეგულაცია.

სტომატოლოგიური დახმარების გამოცდილებამ მსოფლიოში და ჯანმრთელობის დაცვის სისტემის ეროვნულმა თავისებურებებმა შესაძლებელი გახადა უკრაინის მოსახლეობის სტომატოლოგიური დახმარების ორგანიზების ეროვნული კონცეპტუალური მოდელის შემუშავება.

EFFICIENCY OF DENTAL IMPLANTATION IN PROSTHETIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

¹Prots H., ³Rozhko M., ¹Pjuryk V., ³Nychporchuk H., ²Pavelko N.

Ivano-Frankivsk National Medical University, ¹Department of Surgical Dentistry; ²Department of Therapeutic Dentistry, ³Institute of Postgraduate Education, Department of Dentistry, Ukraine

The main method of reconstruction of the dentition in patients with generalized periodontitis (GP) of II-III degree of development is prosthetic treatment with removable and non-removable prosthetic structures. Overloading of teeth included in the prosthetic structure leads to frequent exacerbations of periodontitis, bone pockets, pathological mobility and exposure of the necks of teeth, inflammatory phenomena in the marginal periodontium [1-4].

The main postulate of periodontal treatment is the elimination of factors that injure the periodontium, creating conditions for the normalization of its properties [4,5]. Optimal for prosthetic treatment are structures with additional support on the intraosseous implant [7,8]. As a result of redistribution of load on teeth and implants, occlusive trauma of a periodontium decreases or is eliminated, atrophy of a toothless site of a jaw under the influence of functional overloads is slowed down in 2-3 times. Despite the positive results, the treatment of partial teeth loss using intraosseous implants in periodontists has not found many supporters.

Most authors believe [8,9] that the diagnosis of chronic GP, especially GP II-III stages of development, is a contraindication to dental implantation (DI). Insufficient effectiveness of rehabilitation of patients with GP is largely due to a one-sided view of the tactics of treatment of complex pathology. Periodontists intensively treat the pathology of the supporting tissues of the tooth, without paying attention to the peculiarities of prosthetic treatment: does not take into account the need to distribute the full masticatory load on the entire alveolar bone, including the area of the defect, which is possible only with DI [10-13].

Implant surgeons, eliminating the defect of the dentition with the help of implant construction ignore the need for periodontal treatment: the quality of treatment deteriorates, there are deep bone pockets in the area of teeth included in the prosthetic structure, destructive processes in periodontal tissues are not taken into account, which are closely related to the structural and functional state of the skeletal system of the body, with the activity of metabolic processes and the intensity of skeletal bone remodeling.

Thus, one of the priority areas that require further in-depth study is the use of the DI method in patients with GP. The question of information on the parameters of the structural and functional state of bone tissue (which are necessary for successful implantation), the presence of osteoporosis in the alveolar bone (which may adversely affect the primary mechanical stability of the implant) [16,17], the microbial agent (causes and constantly supports the destructive-inflammatory process in periodontal tissues [18], which will cause and maintain the inflammatory process in the periimplant area), the sequence and volume of PT and implant placement, timing and guidelines for functional load remains unresolved.

The aim of the study was to increase the effectiveness of dental implantation in prosthetic rehabilitation of patients with generalized periodontitis by applying the proposed method of surgical treatment of patients with generalized periodontitis I, II, III degree of development with one-stage and staged dental implantation and targeted osteotropic therapy.

Material and methods. Conducted a survey of 240 patients with mild, moderate and severe degrees of chronic generalized periodontitis with partial edentia of upper and lower jaw, who were later treated with comprehensive periodontal treatment using the methods of dental implants. The study was conducted at the dental department of Ivano-Frankivsk Regional Hospital 2017-2020. Placed 503 titanium implants type Entegra (Innova, Canada), «Alpha-Bio, MIS» (Israel), Straumann (Switzerland), from them 338 implants - at carrying out one-stage DI with surgical PT and 265 - at carrying out staged PT and DI.

For an objective evaluation of periodontium used Schiller-Pisariiev's test, Green-Vermillion oral hygiene index, Muleman bleeding index, Ramfjord index, and determined Svrakov's iodine number.

X-ray methods were performed to study the condition of periodontal tissues to assess bone resorption. Functional state of bone tissue was evaluated by the method of dual-photon X-ray absorptiometry with the help of the apparatus named Challenger (DMS, France) [19].

Evaluation of structural and functional state of bone was performed, identifying markers of bone tissue metabolism that react faster in comparison with densitometry. The most specific marker of bone formation is osteocalcin, which reflects the level of circulating bone formation rate [15]. For the quantitative analysis of serum osteocalcin level, the immune-ferment test Nordic Bioscience Diagnostics A/SN-MID Osteocalcin ELISA (Denmark) was used. Extremely high urine deoxyripyridinoline level indicates increased bone resorption. The level of deoxyripyridinoline in urine was defined by immune-ferment method with the help of DPD EIA KIT (USA) [20].

In pre-operative course, all the patients underwent the following procedures: elimination of local factors, which contributed to the accumulation and activation of the microbial factor effect, splinting loose teeth, held local anti-inflammatory therapy, differential osteotropic therapy, taking into consideration the results of the bone remodeling markers study: bone-forming agents, the action of which is aimed at restoring lost bone mass («Osteogenon» 1 tablet 2 times a day for 3 months) and bone antiresorbents, which can slow its loss (calcium and vitamin D3 «Calcium D3 Nicomed» 1 tablet 2 times a day for 3 months).

Patients underwent a staged DI followed by surgery on periodontal tissues and DI was performed in one stage.

When phased dental treatment was performed, patients underwent implantation not faster than 3 months after periodontal intervention, after elimination of inflammation and stabilization of

periodontal tissues. Prosthodontic treatment was performed 3-6 months after the surgery. That means that period from the start of treatment to the prosthetic averaged no less than 9 months.

One-stage surgery was performed after the dental hygiene. The first stage of the operation performed curettage of bone pockets, vestybuloplasty, frenuloplasty, performance of proposed flap operation using autograft bone marrow and osteogenic transplant, preparing the implant bed, including increase of atrophied alveolar ridge bone's volume. One-stage surgery and implantation reduced treatment duration is 1,5-2 times.

In the postoperative period, all patients were prescribed anti-inflammatory, detoxification, analgesics therapy. Clinical evaluations were conducted in the dynamics before and after surgery at 1, 6, 12 and 24 months. X-ray parameter evaluated before treatment and after 12, 24 months.

240 patients with GP I, II, III degree of development, who subsequently underwent comprehensive treatment of periodontal tissues using DI methods, were divided into groups:

Group 1: mild periodontitis - 107 people, including 50 (46,73%) patients underwent one-stage implantation of periodontology surgical intervention, 57 (53,27%) patients - step by step periodontal treatment followed by implantation;

Group 2: moderate periodontitis - 97 people, including 48 (49,48%) people held one-stage implantation with surgical periodontal treatment, 49 (50,52%) - step by step periodontal treatment followed by implantation;

Group 3: severe periodontitis - 36 people, including 9 (25%) - refused implantation due to significant bone resorption, 15 (41,65%) patients underwent staged PT and DI, 12 (33,35%) patients - momentary PT and DI.

Results and discussion. The results of densitometry showed that: of the 50 patients of group 1 on GP of the I degree of development, who underwent simultaneous PT and DI, in 33 (30,84%) patients with BMD - within normal limits, in 17 (15,89%) - reduced BMD, and of 57 patients on GP of the I degree of development, which was performed in stages with the subsequent DI, in 31 (28,97%) patients - BMD within normal limits, and in 26 (24,30%) patients - decreased BMD. Thus, only in 59,81% of patients with GP of the I degree of development surgical interventions were performed against the background of normal BMD.

Of the 48 patients of group 2 with GP of the II degree of development, who underwent simultaneous PT and DI, 23 (23,71%) patients with BMD - within normal limits, 25 (25,77%) - reduced BMD, and 49 patients on GP of the II degree of development, which was performed in stages with subsequent DI in 27 (27,84%) patients - BMD within normal limits, in 22 (22,68%) patients - reduced BMD.

Thus, only 51,55% of patients with GP of the II degree of development underwent surgery against the background of normal BMD.

Out of 12 patients with GP of the III degree of development of the 3rd group, who underwent simultaneous PT and DI, in 4 (11,11%) patients the BMD was within the norm, in 8 (22,22%) it was reduced. Of the 15 patients with GP of the III degree of development, who underwent a phased PT with subsequent DI, in 9 (25%) patients - BMD within normal limits, in 6 (16,67%) patients - decreased, 9 patients of group 3 were denied implantation due to significant bone resorption, of which only 1 (2,78%) patients had BMD within normal limits, and 8 (22,22%) patients had reduced BMD. These patients had their periodontal teeth removed and augmentation of alveolar processes was performed in order to prepare for further DI.

Thus, only in 38,89% of patients with GP III stage of development of group 3, surgery was performed on the background of normal BMD.

The study of bone metabolism revealed that 128 (53,4%) patients with normal BMD had normal osteocalcin levels, indicating a high rate of bone formation - $(22,86 \pm 2,24)$ ng/ml and a slight increase in the resorption marker, which cause low rates of bone resorption - $(8,56 \pm 1,3)$ nmol/L. These patients were not prescribed osteotropic drugs.

In 98 (40,8%) patients whose BMD corresponded to osteopenia, there were slightly reduced bone formation - $(20,34 \pm 1,23)$ ng/ml and increased bone resorption - $(12,86 \pm 1,34)$ nmol/L, which served as an indication for the appointment of antiresorbent - «Calcium D3 Nicomed» on 1 tablet, 2 times a day for 3 months.

In 14 (5,8%) patients whose BMD corresponded to osteoporosis, there was suppression of bone formation - $(18,32 \pm 2,08)$ ng/ml and an increase in resorption - $(15,48 \pm 1,23)$ nmol/L. These patients were prescribed drugs that stimulate bone formation and reduce bone resorption - «Osteogenon» 1 tablet, 2 times a day for 3 months.

To study the effectiveness of the proposed osteotropic therapy in patients with GP I, II, III stages of development with reduced BMD, we analyzed the dynamics of changes in markers of bone remodeling after periodontal treatment and DI in the long term. The results of the study of markers of resorption and bone formation proved the effectiveness of targeted osteotropic drugs and antiresorbents and confirmed that patients with normal BMD are not at risk of osteoporosis in the alveolar bone, which cause the least number of complications (3,2%) bone density at the site of implantation for 2 years.

In patients in whom BMD corresponds to osteopenia, a slight decrease in bone formation $(20,34 \pm 1,23)$ ng/mol increased the marker of bone resorption $(12,86 \pm 1,41)$ nmol/L. According to our results, in these patients for 2 years of dispensary observations the number of periimplants and implant disintegration increased slightly compared with patients whose BMD is normal and the number of complications was 5,7%.

In patients in whom BMD corresponds to osteoporosis, inhibition of bone formation $(18,32 \pm 1,62)$ n/mol and high rates of bone resorption $(15,48 \pm 1,23)$ nmol/L were noted. Despite the appointment of osteotropic therapy, these patients showed high activity of the resorptive process around the implants in the long term (after 2 years decreased bone height by $2,3 \pm 0,2$ mm), which led to the disintegration of implants in 9, 28% of cases.

When studying the metabolism of bone tissue, it was found that only 59,81% of patients with GP of the I degree, 51,55% of patients with GP of the II degree and 38,89% of patients with GP of the III degree of surgery were performed on the background of normal BMD. According to Mazur I. P. GP occurs by 55,6% of patients against a background of reduced BMD [22].

Evaluation of the effectiveness of the proposed method of surgical treatment of patients with GP I, II, III degree of development with one-stage and staged DI and targeted appointment of osteotropic therapy led to the conclusion that after 12 months in patients with GP I stage of development of group 1 with reduced and normal BMD, all implants (100%) were preserved. On examination, the mucous membrane around the implants is pale pink. Implant mobility was not observed, percussion was not painful. 11,8% of patients with reduced BMD, who underwent one-stage DI with surgical PT, developed periimplantitis, and 5,9% of patients had recession of the gums in the area of implants. 11,5% of patients with reduced BMD, who underwent

PT and DI, developed periimplantitis, and 6,5% of patients with normal BMD had recession of the gums in the area of implants. Therefore, DI in patients with GP of the first stage of development allows to achieve consistently good results, regardless of the choice of treatment.

After 12 months, in patients with GP II stage of development of group 2 with reduced BMD, who were gradually performed PT and DI, the safety of implants was 92,1%, and in patients with normal BMD – 94,7%. In patients with reduced BMD, who underwent one-stage DI with surgical PT, the safety of implants was 89,4%, and in patients with normal BMD – 91,3%. At carrying out one-stage DI and PT in 28% of patients with the lowered BMD and at 8,7% of patients with normal BMD developed periimplantitis, at 20% of patients with the reduced BMD and at 13,04% of patients with normal BMD recession of gums around implants was observed, at 8% of patients with reduced BMD stabilization of implants is absent, what showed signs of disintegration of implants, which was an indication for their removal. With the gradual treatment of periimplantitis developed in 18,2% of patients with reduced BMD, recession of the gums was not observed, in 4,5% of patients with reduced BMD stabilization is absent. Therefore, postoperative complications are more common in patients who underwent one-stage DI and PT, especially in patients with low BMD. In our opinion, patients with GP of the II degree of development it is expedient to carry out step-by-step surgical treatment of periodontal tissues with the subsequent DI.

After 12 months, in patients with GP III stage of development of group 3, who were gradually performed PT and DI with reduced BMD, the safety of implants was 80,2%, and in patients with normal BMD – 85,7%. In patients who underwent one-stage DI and PT with normal BMD, the safety of implants was 69,4%, and in patients with reduced BMD – 51,7%. Therefore, patients with stage III GP are recommended only gradual surgery, especially in patients with low BMD.

During 24 months of follow-up, periimplants were registered in 4,7% of patients with reduced BMD and in 4% of patients with normal BMD of group 1, in 23,1% of patients with reduced BMD and in 6,4% of patients with normal BMD of group 2, in 35,7% of patients with reduced BMD and 16,4% of patients with normal BMD group 3. The obtained data are somewhat different from the studies of other authors (DV Mikhalchenko, AT Yakovlev, EY Badrak) [23], who believe that GP III stage of development is a direct contraindication to DI.

The problem of dental implantation in the patients with generalized periodontitis was studied by Pavlenko A., Mazur I. In order to prevent the loss of marginal bone around dental implant, offered to the general scheme of treatment of patients with generalized periodontitis enter ibandronic acid and magnetic-laser therapy that promotes better adaptation of bone to new functional load conditions and reduces bone loss. The authors prove [24] that the progression of destructive processes in periodontal tissues is due to structural and functional disorders of bone metabolism, which can negatively affect the results of replacement of defects in dentition by dental implants. Advise to dental implantation of GP patients in order to obtain predicted results to pharmacologically correct metabolic bone disorders in 3-6 months before the planned surgical intervention.

Leonenko P. [25] studied features of the physical and mechanical properties of bone in areas of implantation in patients with generalized periodontitis and metabolic osteopathy. He revealed

the presence of local changes in architectonics and strength of bone tissues in patients with GP and metabolic osteopathy.

Gudaryan O.O. with co-authors [26] proves the possibility of a differentiated approach to the method of direct implantation with bone augmentation and immediate loading in patients with GP. Kamalov R.H. with co-authors [27] also studied the features of DI in patients with generalized forms of periodontitis.

It's planned by us the analysis of the parameters of bone tissue metabolism in the dynamics of patients, who have generalized periodontitis, which was performed by dental implantation.

Conclusions. 1. To increase the effectiveness of dental implantation in prosthetic rehabilitation of patients with generalized periodontitis, it is necessary to determine markers of bone remodeling to assess the structural and functional state of bone tissue and for differentiated use of osteotropic drugs, which will contribute to a positive postoperative period.

2. It is established that only in 59,81% of patients with GP of the I degree, in 51,55% of patients with GP of the II degree and in 38,89% of patients with GP of the III degree of development surgical interventions were performed against the background of normal BMD.

3. Using the proposed method of the surgical stage of dental implantation, it is proved that patients with normal bone mineral density show the least number of complications within two years – 3,2%; in patients in whom bone mineral density corresponds to osteopenia, in the 2nd year of dispensary observations the number of periimplants and implant disintegration increased and the number of complications was 5,7%, and in patients in whom bone mineral density corresponds to osteoporosis, despite the appointment of osteotropic therapy, there was a high activity of the resorptive process around the implants in the long-term follow-up, which led to disintegration of implants in 9,28% of cases.

4. Dental implantation in patients with GP of the first degree allows to achieve consistently good results regardless of the method of treatment. Simultaneous performance of surgery on periodontal tissues and dental implantation reduces the duration of treatment by 1,5-2 times without reducing its quality.

5. At patients with GP of the II-III degrees it is expedient to carry out step-by-step carrying out surgical interventions with the subsequent dental implantation for prevention of postoperative complications and loss of implants.

REFERENCES

1. Nespriyadko VP. Optimization of diagnosis of periodontal condition of abutment teeth. // 6th Conference Topical issues of the development of modern science. Bulgaria. 2020;1018 p.
2. Проц ГБ, Рожко НМ. Анализ недостатков протезно-хирургического лечения генерализованного пародонтита. // Материалы VI съезда Украинской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов. Киев. 2019. 39-42.
3. Фастовец ОО, Матвеевко РЮ, Малиновский ВГ. Результаты анализа недостатков протезирования генерализованного пародонтита. // Клиническая стоматология. 2015;2:20-24.
4. Shemelko ML. Surgical methods of treatment and prevention of postoperative complications as a preparative stage of prosthetic rehabilitation of patients with generalized periodontitis. // Clinical dentistry. 2015;1:120.
5. Неспрядко ВП. Диагностика травматической окклюзии и планирование протезных мероприятий при генерализованном пародонтите. // Дентальная имплантология и хирур-

гия. 2019;4(37):59-66.

6. Потапчук АМ, Криванич ВМ, Русин ВВ. Анализ результатов успешности немедленной имплантации с использованием дентальных имплантантов системы Zircon Prior Fortis system. // Клиническая стоматология. 2015;2:93-99.
7. Adell R. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaws. // Int. J. Oral. Surg. 2015;1:387-416.
8. Wilson TG. Implant placed in immediate extraction sites. A report of histologic and histometric analyses of human biopsies. // Int. J. Oral Maxillofac. Implant. 2015;2:13-33.
9. Garaev ZI, Javadov PA, Nasirova HB. Reducing the risk of complications of dental implantation. // Modern dentistry. 2014;2(59):74-76.
10. Prots GB, Pyurik VP. Modern approaches to surgical treatment of patients with generalized periodontitis using dental implants. // Clinical dentistry. 2017;4(21): 4-10.
11. Prots GB, Rozhko MM, Pyurik VP. [Modern view on the problems of dental implantation in patients with generalized periodontitis. // Galician Medical Periodical. 2013;3(20):74-77.
12. Momen-Heravi F, Peters SM, Garfinkle L. Acellular dermal matrix as a barrier for guided bone regeneration of dehiscence defects around dental implants: A Clinical and Histological Report. // Implant Dentistry. 2018;27(4): 521-524.
13. Рожко НМ., Пюрык ВП, Проц ГБ. и соавт. Использование нативного костного мозга при лечении генерализованного пародонтита. // Международный журнал по уходу за полостью рта 2014;2(4):25-29.
14. Павленко АВ., Токарский ВФ., Проц ГБ, Штеренберг АХ. Оптимизация хирургического протокола плановой дентальной имплантации. // Современная стоматология 2014;2:92-98.
15. Mashchenko IS, Gudaryan AA, Shirinkin SV. Risk factors and prediction of the development of inflammatory complications and local secondary osteoporosis in the bone structures of the jaws during dental intraosseous implantation. // Medical perspectives. 2013;1:19-27.
16. Faciola Pessôa de Oliveira PG, Pedrosa Bergamo ET. Ridge architecture preservation following minimally traumatic exodontia techniques and guided tissue regeneration. // Implant Dentistry. 2019; 28(4):319-328.
17. Kasuya S, Kato-Kogoe N, Omori M. New bone formation process using Bio-Oss and collagen membrane for rat calvarial bone defect: Histological Observation. // Implant Dentistry. 2018;27(2):158-164.
18. April. Chen Y, Simancas-Pallares M. Grafting and dental implantation in patients with jawbone cavitation: case series and 3-year follow-up. 2017;26(1):158-164.
19. Проц ГБ. Использование остеоденситометрии для оценки структурного и функционального состояния костной ткани скелета у пациентов с генерализованным пародонтитом. // Украинский морфологический альманах. 2017;4(5):113-115.
20. Проц ГБ. Диагностика, профилактика и коррекция структурно-функциональных нарушений костной ткани при имплантации зубов. // Архив клинической медицины. 2015;2(19):61-64.
21. Pyurik VP, Prots GB, Pyurik YV, Ogienko SA. Combined use of autologous bone marrow and artificial bone substitutes in the replacement of postoperative defects. // Periodical of problems of biology and medicine 2014;2:105-107.
22. Mazur IP. Assessment of adverse factors of generalized periodontitis in patients with rheumatoid arthritis. // Modern dentistry 2015;1:12-7.
23. Михальченко ДВ, Яковлев АТ, Бадрак ЕЮ. Проблема воспаления в тканях периимплантата и факторы, влияющие

на ее ход: обзор литературы. // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015;4(48):15-18.

24. Pavlenko A, Leonenko P. The use of pharmacological support and magnetic-laser therapy in patients with generalized periodontitis and dental implantation. // Modern dentistry 2015;3:40-46.

25. Леоненко П. Особенности формирования костного ложа и его модификации при дентальной имплантации у больных метаболической остеопатией и генерализованным пародонтом. // Сборник научных трудов соратников Национальная медицинская академия последипломного образования им. М.В. Шупика, Институт стоматологии. 2015;1:464-472.

26. Gudaryan OO, Shirinkin SV, Cherednik DA. The possibility of using direct implantation with bone augmentation and immediate loading in the rehabilitation of patients suffering from generalized periodontitis. // Modern dentistry. 2019;2:86-92.

27. Камалов Р.Х., Лищишин М.З., Пономаренко В.О. Особенности дентальной имплантации пациентам с генерализованными формами пародонтита. // VI Украинский международный конгресс «Стоматология. Имплантация. Остеоинтеграция. 2014;1:147-156.

SUMMARY

EFFICIENCY OF DENTAL IMPLANTATION IN PROSTHETIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

¹Prots H., ³Rozhko M., ¹Pjuryk V., ³Nychporchuk H., ²Pavelko N.

Ivano-Frankivsk National Medical University, ¹Department of Surgical Dentistry; ²Department of Therapeutic Dentistry, ³Institute of Postgraduate Education, Department of Dentistry, Ukraine

The method of dental implantation in patients with generalized periodontitis is one of the priority areas requiring in-depth study. The aim of the study was to increase the efficiency of dental implantation in prosthetic rehabilitation of patients with generalized periodontitis. A study of 240 patients with chronic generalized periodontitis and partial edentulous upper and lower jaw was carried out, who subsequently underwent complex periodontal treatment and dental implantation. The patients were divided into groups depending on the severity of generalized periodontitis (I, II, III) and the method of treatment. Evaluation of the results of the effectiveness of the proposed method of surgical treatment of patients with generalized periodontitis of the first stage of development with one-stage and staged dental implantation and targeted osteotropic therapy showed that after 12 months all implants (100%) were preserved. In patients with grade II generalized periodontitis, who underwent periodontal treatment and dental implantation in stages, the safety of implants was 92.1%, and in patients who underwent one-stage dental implantation with surgical treatment of periodontal disease, the safety of implants was 89.4%. In patients with stage III generalized periodontitis who underwent staged periodontal treatment and dental implantation, the safety of implants was 80.2%, and in patients who underwent one-stage dental implantation and periodontal treatment – 51.7%.

Keywords: generalized periodontitis, dental implants, structural- functional state of bone tissue.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗУБНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В ПРОТЕЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

¹Проц Г.Б., ³Рожко Н.М., ¹Пюрык В.П., ³Нычпорчук Г.П., ²Павелко Н.М.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, ¹кафедра хирургической стоматологии, ²кафедра терапевтической стоматологии; ³Институт последипломного образования, кафедра стоматологии, Украина

Целью исследования явилось повышение эффективности дентальной имплантации в протезной реабилитации пациентов с генерализованным пародонтитом.

Проведено обследование 240 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и частичной адентией верхней и нижней челюсти, которым в дальнейшем проводилось комплексное лечение пародонта и дентальная имплантация. Пациенты разделены на группы в зависимости от степени тяжести генерализованного пародонтита (I, II, III) и метода лечения. Оценка результатов эффективности предложенного способа хирургического лечения больных генерализованным пародонтитом I стадии развития с одноэтапной и поэтапной имплантацией зубов и целевой остеотропной терапией показала, что спустя 12 месяцев все имплантаты (100%) были сохранены. У пациентов с генерализованным пародонтитом II степени развития, которым пародонтологическое лечение и дентальная имплантация проводились поэтапно, сохранность имплантатов составила 92,1%, а у пациентов, которым проводилась одноэтапная дентальная имплантация с хирургическим лечением пародонта, сохранность имплантатов - 89,4%. У пациентов с генерализованным пародонтитом III стадии развития, которым проводилось поэтапное лечение пародонта и дентальная имплантация, безопасность имплантатов составила 80,2%, а у пациентов, перенесших одноэтапную дентальную имплантацию и пародонтологическое лечение - 51,7%.

რეზიუმე

სტომატოლოგიური იმპლანტაციის ეფექტურობა გენერალიზებული პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების საპროთეზო რეაბილიტაციის პროცესში

¹გ.პროცი, ³მ.როჟკო, ¹ვ.პიურიკი, ³გ.ნიჩპორჩუკი, ²ნ.პაველკო

ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹ქირურგიული სტომატოლოგიის კათედრა; ²თერაპიული სტომატოლოგიის კათედრა; ³დიპლომის-შემდგომი განათლების ინსტიტუტი, სტომატოლოგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტომატოლოგიური იმპლანტაციის ეფექტურობის გაზრდა გენერალიზებული პაროდონტიტით დაავადებულთა საპროთეზო რეაბილიტაციის პროცესში.

გამოიკვლეულია ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით, ზედა და ქვედა ყბის ნაწილობრივი ადენტით დაავადებული 240 პაციენტი, რომლებ-

მაც გაიარეს კომპლექსური პაროდონტოლოგიური მკურნალობა და სტომატოლოგიური იმპლანტაცია. პაციენტები დაყოფილი იყო 3 ჯგუფად პაროდონტიტის სიმძიმის ხარისხის (I, II, III) და მკურნალობის მეთოდის გათვალისწინებით. განვითარების I სტადიის გენერალიზებული პაროდონტიტით ავადმყოფების, რომელთაც ჩაუტარდათ კბილების ერთეობიანი და მრავალეობიანი იმპლანტაცია და მიზნობრივი ოსტეოტროფული თარეპია, შემოთავაზებული ქირურგიული მეთოდით მკურნალობის შედეგების შეფასებამ 12 თვის შემდეგ გამოვლინდა ყველა იმპლანტის 100%-იანი შენარჩუნება. პაციენტებში II ხარისხის გენერალიზებული პაროდონტიტით, რომლებსაც ჩაუ-

ტარდა მკურნალობა და სტომატოლოგიური იმპლანტაცია ეტაპობრივად, იმპლანტების უსაფრთხოებამ შეადგინა 92.1%, პაციენტებში, რომლებმაც გაიარეს ერთსაფეხურიანი სტომატოლოგიური იმპლანტაცია, პაროდონტის ქირურგიული მკურნალობით, იმპლანტების უსაფრთხოებამ შეადგინა 89.4%. პაციენტებში გენერალიზებული პაროდონტიტის III ხარისხით, რომლებსაც ჩაუტარდა პაროდონტოლოგიური მკურნალობა და სტომატოლოგიური იმპლანტაცია, იმპლანტების უსაფრთხოებამ შეადგინა 80.2%, ხოლო პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდა პაროდონტის მკურნალობა და ერთსაფეხურიანი სტომატოლოგიური იმპლანტაცია - 51.7%.

ELEMENTAL CONTENT – GENERAL AND ORAL HEALTH OF CHILDREN

Beridze M., Shishniashvili T., Futuridze S., Kalandadze M., Margvelashvili V.

Tbilisi State Medical University; Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

In the last decade, there has been a significant increase in the interest in an in-depth study of macro and microelemental metabolism in the human body in normal as well as pathological conditions. A new area of biomedical research – microelementology is actively developing due to the fact that most macro and microelements are parts of biologically active substances and have an influence on them; since they are involved in most metabolic and immune processes, they determine the functionality of various organs and systems [1].

The widespread use of research and analysis of chemical elements in medical science and practice has received a great response, and a new direction has been created in the form of medical elementology, which is currently being intensively developed. The chemical and analytical basis of the latter is the determination (from macro to ultra-micro) of the content of chemical elements in the body in a wide range [12].

Over the past 50 years, a variety of data on the elemental composition of various biological tissues and fluids have been collected on the basis of international scientific studies which has made it possible to use various biological substrates as an indicator of assessing the state of health and functionality of an organism. These substrates are: blood, hair, nail, dental hard tissues, etc. [7]. The high priority among these biological materials is given to hair and dental hard tissues, since the hair is easy to assemble. The method is non-invasive, represents solid material and provides information about both the current and past status [9]. The high priority of dental hard tissues is due to the ability to fully determine the composition of chemical elements that remain throughout their existence.

It is noteworthy that children and adolescents are most sensitive to diseases caused by an imbalance in mineral metabolism. The high sensitivity of a growing organism is caused by the features of anatomical and physiological development, critical periods of the development of organs and systems, peculiarities of metabolic processes, the presence of a labile immune system, etc.

Above mentioned, it is very important to determine the composition of essential macro and microelements in the body, due to their imbalance, especially in childhood, causes various disorders and changes in both somatic and dental conditions.

The aim of the research was to determine the content of the essential macro and microelements in hair and dental hard tissues

and to study the possible effect of their imbalance both on the general and dental health of the child.

Material and methods. In order to evaluate the condition of dental hard tissues, we randomly examined 375 children from Batumi (Georgia) pre and public schools aged 3 to 12 years. They were split into three age groups: 108 preschoolers aged 3-6, 153 students aged 7-9 and 114 children aged 10-12. Besides, they were divided into a gender - 189 females and 186 males.

Monitoring of the examined children was conducted using standard indices provided by the World Health Organization. We defined the prevalence of caries (%) and its experience (dmft/DMFT). According to the dmft/DMFT score we pointed out three categories of the status of caries: mild caries (dmft/DMFT<6), moderate caries (dmft/DMFT: 6-9) and severe caries (dmft/DMFT >9). The children were examined with a disposable mouth mirrors and dental explorer probe. All dental examinations were conducted by one pediatric dentist and one assistant by the natural light in the medical room of the preschools, as well as public schools. The results of the survey were recorded in our survey cards. The Approval to conduct the study was received from the appropriate pre and public school authorities.

To determine the effect of the imbalance of macro and micro elements on somatic and dental diseases according to the caries status (mild and severe) 48 children aged 3-12 were chosen from the examined 375 children. For the purpose of the study children were divided into two groups - control group (15 children) with mild caries only with dmft/DMFT <2, and case group (33 children) with severe caries with dmft/DMFT >9. Hair samples and extracted teeth were used to evaluate elemental composition. The examination was conducted after the written forms of consent of all the participants' parents. The study was carried out in the period from June 2018 – June 2019. Ethical approval was obtained from the Bioethics Committee at the National Centre for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia (approval number #2018-032).

To assess the state of macro and microelement composition in the body, hair samples from the occipital area were used, and it amounted to 0.1-0.3 grams. We used X-ray fluorescent spectroscopy - MBW 081 / 12-4502-00 to study the qualitative and quantitative composition of chemical elements in the hair in accordance with the methodology of the International Atomic

Agency (hair washing method proposed by the international Atomic Energy Agency – IAEA 1978) [2]. The analysis was carried out using a new generation analyzer Elvax, energy dispersive x-ray fluorescent spectroscopy. Having prepared the hair under study, we evaluated instantaneous composition of essential macro- (Ca, K, S, Cl) and microelements (Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Br, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti).

Ascertainment of essential macro(Ca) and microelements (Fe, Cu, Rb, Zn, Ni, Mn, Sr) in dental enamel and dentin was conducted using the same method - x-ray fluorescent spectroscopy.

General health status was assessed on the basis of the examined children's medical cards which were provided by the pediatrician.

The obtained data were statistically processed and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 21 (IBM SPSS statistics for Windows, version 21.0/99 Armonk, NY :IBM Corp.

Results and discussion. Our research into dental caries among the examined 375 children revealed that the prevalence and experience of dental caries in all age groups and gender was high. Assessment of caries experience (dmft/DMFT) among the caries indices (decayed, missing and filled teeth) showed the number of caries decayed teeth had the highest component with

girls as well as boys. The average value of carious teeth was 5.29 ± 4.3 and of filled teeth was 0.56 ± 1.64 . The median index of caries experience was 5 (Interquartile Range [IQR] 3; 8; minimum 0, maximum 23). Caries experience was of no significant difference according to sex. The average age for the female participants was 8.3, for the males was 7.5 - the difference was statistically significant. The prevalence of caries among the examined children according to gender was not statistically significant, but the prevalence of caries in age groups was statistically significant (Pearson Chi-Square 14.2; df -2; $p=0.001$). The following figures were recorded: a mild caries among the examined 375 children - 34.9% (131), a moderate caries - 21.6% (81) and a severe caries - 43.5% (163). These results indicate a low level of dental awareness, neglect of prevention programs and timely treatment in Batumi, Georgia.

As already mentioned, the determination of essential chemical macro and microelements in dental hard tissues and hair plays an important role in monitoring human health and assessing the risks of developing dental diseases; The composition of the essential macro and microelements in these substrates gives us a complete picture of the metabolic processes and the quality of the mineral composition in the human body [12].

Table 1. Macro and microelements composition in hair according to the caries status ($p < 0.05$)

Caries status	Microelements	Mean	Std.Deviation
Mild caries	Ca	374.0325	121.02241
	Zn	135.8673	29.22045
	K	105.7973	54.55677
	Fe	20.3238	7.71902
	Cu	10.2538	2.58727
	Se	.3744	.18518
	Mn	.8706	.41023
	Cr	2.8594	1.45265
	S	26631.6556	8436.52958
	Br	3.7206	2.86052
	Cl	393.3237	282.54857
	Co	.4163	.43613
	Ag	.1081	.14419
	V	.1094	.12369
	Ni	.5744	.46302
	Rb	.8619	.72026
	Mo	.1119	.12227
Sr	1.1331	.76738	
Ti	.7444	.93381	
Severe caries	Ca	315.3223	83.18693
	Zn	122.2142	44.61694
	K	121.8252	229.82116
	Fe	18.1444	5.16935
	Cu	11.3313	5.33033
	Se	.3197	.19400
	Mn	.7069	.39261
	Cr	2.5616	2.18547
	S	22423.8450	8820.54410
	Br	3.9578	3.68068
	Cl	360.9722	330.94807
	Co	.4178	.31746
	Ag	.2231	.32320
	V	.1009	.15932
	Ni	.7813	.64435
	Rb	.9141	.81006
	Mo	.1441	.11717
Sr	1.3053	95393	
Ti	.9222	1.32894	

For the purpose of the study, was carried out spectral analysis of hair and dental hard tissues in 48 children aged 3-12 to determine general and dental health. 4 macro (Ca, K, S, Cl) and 15 microelements (Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Br, Co, Ag, V, Rb, Mo, Sr, Ti) were investigated in hair (Table 1).

As it can be seen from table 2, among the examined children the average composition of Ca, Zn and Fe in the hair was the lower limit of the norm according to spectral analy-

sis but the content of these elements was even lower among those children who suffered from a severe caries. Therefore, we think that this has resulted in the demineralization of the dental hard tissues (Fig.).

The comparative analysis of the quality of dental experience and composition of chemical elements in dental hard tissues showed a statistically significant difference depending on the caries status (Table 2).

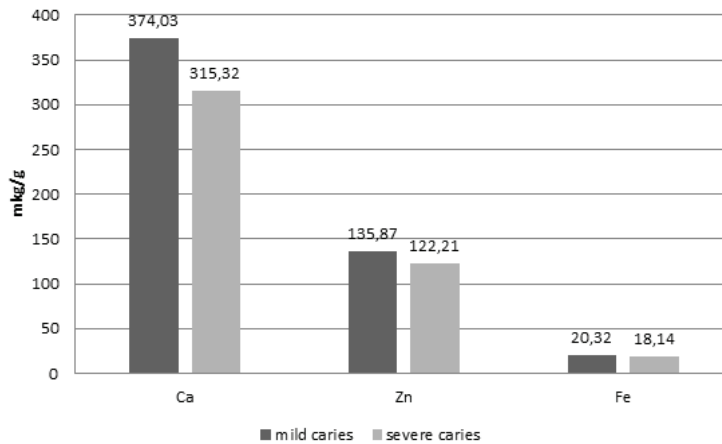


Fig. Composition of Ca, Zn and Fe in hair according to the status of caries

Table 2. The composition of macro and microelements in dental hard tissues according to the caries status ($p < 0.05$)

Caries status	Microelements	Mean	Std.Deviation
Mild caries	Rb	0.5150	0.33847
	Ca	278901.2800	54351.25500
	Zn	131.0887	21.75224
	Ni	1.0887	1.28259
	Mn	8.8412	4.97925
	Fe	60.7088	39.58241
	Sr	81.9750	26.02221
Severe caries	Rb	0.5040	0.25277
	Ca	243737.9094	28075.56138
	Zn	105.22	100.12950
	Ni	0.8387	0.53436
	Mn	7.9937	4.54674
	Fe	53.4182	43.35722
	Sr	86.0791	27.91277

Currently, the insufficient amount of essential macro and microelements and their imbalanced use is a constant negative factor influencing the health, development, organs and systemogenesis of all age groups in many countries of the world [14]. First and foremost, it affects health, physical and mental development of the growing generation [16,18]. The mentioned factor has also been identified in our studies and certain health problems were found in children with important macro and microelement deficiency, namely, calcium, since calcium is the main component of the bones and dental hard tissues [19]. Although calcium is presented in other tissues and cells in small quantities, unlike calcified tissues, it plays an important role in vital processes - it is involved in blood coagulation, transmission of nerve impulses, muscle functioning, and also stimulates the production of hormones in the body.

According to our data, it was found out that in children with calcium deficiency (in hair and dental hard tissues), bone mineralization disorder (52%) and weakening of the immunity (72%) which led to frequent morbidity.

It should be emphasized that iron is an important element in the human body. It plays a major role in many metabolic processes, especially, in redox reactions, immune processes and DNA synthesis. Iron also participates in the development of the central neurological system, autoimmune system, endocrine system and cardiovascular system [6]. It is a main component of hemoglobin and myoglobin. Accordingly, iron deficiency is the most widespread nutritional and health problem all over the world and infants and young children are in the highest risk group, because of their rapid growth. Iron deficiency negatively affects the physical and mental development of the child and the immune system, increases the risk of behavioral disturbances, leads to dysfunction of the salivary glands and reduces buffering activity and causes anemia [10].

Our studies found that in the case of iron deficiency, 35% of children had anemia, 16% iron deficiency anemia, 29% had dizziness, poor physical growth, weak immune system and in fewer cases in young children there was psychomotor developmental delay, stubbornness, and nail brittleness.

It should be pointed out that Iron has a cariostatic effect [5]. This can be proved by several studies, among them a survey done by Koppal et al suggest that iron deficiency and ECC are definitely interconnected [11]. The study conducted by Abdallah et al., showed that children with lower hemoglobin levels had significantly high dmft index [3]. Our study also supported these findings. In our survey, there was a negative correlation between dmft/DMFT index and iron concentration in dental hard tissues (Spearman's rho -0.623; $p < 0.001$), which denotes that children with iron deficiency had significantly high dmft/DMFT index.

Zinc is an essential trace element for the functioning of the human body [17]. It plays an important role in the development of the immune system, formation of mineral tissues [15] (bone, dental hard tissue), participating in RNA, DNA and proteins synthesis, and it is also involved in the activation of the enzyme system and metabolic processes.

Our study revealed that the examined children, who had a minimal or deficient composition of zinc in the studied substrates, were characterized by frequent catarrh of the upper respiratory tract, some with viral diseases, growth retardation or lack of appetite and the rest of them had brittle nails. This was caused by the weak immune system.

It is known that zinc is an important in the maintenance of oral health [8]. There are several studies on the benefits of zinc. A study of Mohammed NR et al., proved that zinc reduces enamel demineralization [13]. In the study conducted by Atasoy revealed the relationship between Zinc deficiency and children's oral health [4]. Whereas the of results our study showed a negative correlation between caries experience and zinc concentration in dental hard tissue (Spearman's rho -0.407; $p = 0.031$), which means that in cases of minimal or deficiency of zinc, children had high dmft/DMFT index.

Conclusion. The research of the essential macro and microelements in the hair and dental hard tissues showed a high coefficient of correlation between the mineralization of dental hard tissues as well as the general health of the growing body.

REFERENCES

1. Aliasgharpour Mehri. Trace Elements in Human Nutrition (II) – An Update. *Int J Prev Med.* 2020; 11: 2.
2. Anatoly V Skalny, Natalia V Simashkova, Tatiana P Klyushnik, Andrei R Grabeklis Geir Bjørklund, Margarita G Skalnaya, Alexandr A Nikonov, Alexey A Tinkov. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis.* 2017 Feb;32(1):195-202. doi: 10.1007/s11011-016-9899-6. Epub 2016 Aug 31.
3. Abdallah MA, Abed HH, Hamza G, Alsahafi EN. The association between dmft index and haemoglobin levels in 3-6 year-old Saudi children with anaemia: A cross sectional study. *J Taibah Univ Med Sci.* 2016; 11(1): 72-6.
4. Atasoy HB, Ulusoy ZIA. The relationship between Zinc deficiency and children's oral health. *Pediatric Dentistry.* 2012; 34(5): 383-386.
5. Babu NSV, Bhanushali PV. Evaluation and association of serum iron and ferritin levels in children with dental caries. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2017; 35(2): 106-109
6. Clara Camaschella. Iron deficiency. *Blood.* 2019 Jan 3; 133(1):30-39. doi: 10.1182/blood-2018-05-815944. Epub 2018 Nov 6.
7. Ewelina P. Dutkiewicz, Pawel L. Urban. Quantitative mass

spectrometry of unconventional human biological matrices. *Philos Trans a Math Phys Eng Sci.* 2016 Oct 28; 374(2079): 20150380.

8. Fatima T, Rahim ZBHA, Lin CW, Qamar Z. Zinc: A precious trace element for oral health care? *JPMA.* 2016; 66(8):1019-1023.
9. Joanna Fiłon, Jolanta Ustymowicz-Farbiszewska, Elżbieta Krajewska-Kułak. Analysis of lead, arsenic and calcium content in the hair of children with autism spectrum disorder. *BMC Public Health.* 2020 Mar 23; 20(1):383. doi: 10.1186/s12889-020-08496-w.
10. Jenalee R. Doom, Blair Richards, Gabriela Caballero, Jorge Delva, Sheila Gahagan, Betsy Lozoff. Infant Iron Deficiency and Iron Supplementation Predict Adolescent Internalizing, Externalizing, and Social Problems. *The Journal of Pediatrics.* April 2018; Volume 195, Pages 199-205.e2.
11. Koppal PI, Sakri MR, Akkareddy B, Hinduja DM et al. Iron deficiency in young children: A Risk Marker for Early Childhood Caries. *Int J Clin Pediatr Den,* 2013; 6(1):1-6.
12. Lingamaneni Prashanth, Kiran Kumar Kattapagari, Ravi Teja Chitturi, Venkat Ramana Reddy Baddam, Lingamaneni Krishna Prasad. A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences* 2015; 75-85
13. Mohammed NR, Mneimne M, Hill RG, Al-Jawad M, Lynch RJM. Physical chemical effects of zinc on vitro enamel demineralization. *Journal of dentistry.* 2014; 42(9): 1096-1104.
14. Regal L, Bailey et al. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab,* 2015; 66(suppl 2):22-23.
15. Scott A Read, Stephanie Obeid, Chantelle Ahlenstiel, Golo Ahlenstiel. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019 Jul 1; 10(4):696-710. doi: 10.1093/advances/nmz013.
16. Shane Michael Heffernan, Katy Horner, Giuseppe De Vito, Gillian Eileen Conway. The Role of Mineral and Trace Element Supplementation in Exercise and Athletic Performance: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Mar 24; 11(3):696.
17. Youichi Ogawa, Tatsuyoshi Kawamura, Shinji Shimada. Zinc and skin biology. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* December 2016; Volume 611, Pages 113-119.
18. Zhai R, Zhang M, Liu J et al. Reference intervals of and relationships among essential trace elements in whole blood of children aged 0-14 years. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2017; 31(2).
19. Zeeshan Qamar 1, Zubaidah Binti Haji Abdul Rahim 2, Hooi Pin Chew 3, Tayyaba Fatima. Influence of trace elements on dental enamel properties: A review. *J Pak Med Assoc.* 2017 Jan; 67(1):116-120.

SUMMARY

ELEMENTAL CONTENT – GENERAL AND ORAL HEALTH OF CHILDREN

Beridze M., Shishniashvili T., Futuridze S., Kalandadze M., Margvelashvili V.

Tbilisi State Medical University; Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Aim of study - to determine the composition of the essential macro and microelements in the hair and dental hard tissues and to study the influence of their imbalance on the general and dental health of the child.

To assess the state of dental hard tissues, 375 children aged 3 to 12 years were randomly examined in Batumi. Monitoring of the examined children was carried out using standard indices provided by the World Health Organization. To determine the composition of the chemical elements in hair and dental hard tissues, according to the caries status 48 children were chosen from the examined 375 children. We used X-ray fluorescent spectroscopy method to study the qualitative and quantitative content of the chemical elements in the hair and dental hard tissues. The comparative analysis of the dental experience (dmft/DMFT) and the composition of chemical elements in dental hard tissues showed a statistically significant difference depending on caries status. The effect of some essential elements on the general health of the child has also been identified.

The study into the composition of the essential macro and microelements in the hair and dental hard tissues revealed a high coefficient of correlation both with the mineralization of dental hard tissues and with the general health of the growing body.

Keywords: essential microelements, dental hard tissue, hair, children, caries.

РЕЗЮМЕ

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ – ОБЩЕЕ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

Беридзе М.А., Шиш尼亚шили Т.Э., Путуридзе С.Д., Каландадзе М.Н., Маргвелашвили В.В.

Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью исследования явилось определение содержания эссенциальных макро- и микроэлементов в стержне волос и твердых тканях зубов и возможное влияние их дисбаланса на общее и стоматологическое здоровье детей.

На первом этапе с целью оценки состояния твердых тканей зуба исследованы 375 детей и подростков в возрасте от 3 до 12 лет, проживающих в г. Батуми. Исследование проводилось с использованием стандартных показателей, предоставленных ВОЗ (распространенность и интенсивность кариеса). На втором этапе для определения содержания химических элементов в стержне волос и твердых тканях зубов обследовано 47 детей. Использована рентгенофлуоресцентная спектроскопия для качественного и количественного исследования содержания химических элементов.

Сравнительный анализ степени выраженности кариеса и состава химических элементов в твердых тканях зубов показал статистически значимую разницу в компенсации кариеса. Выявлено влияние некоторых эссенциальных эле-

ментов на общее состояние здоровья детей. Исследование содержания эссенциальных макро- и микроэлементов в стержнях волос и твердых тканях зубов показало высокий коэффициент корреляции как с минерализацией твердых тканей зуба, так и с общим состоянием здоровья растущего организма.

რეზიუმე

ელემენტური შემადგენლობა – ბავშვთა ზოგადი და პირის ღრუს ჯანმრთელობა

მ.ბერიძე, თ.შიშნიაშვილი, ს.ფუთურიძე, მ.კალანდაძე, ვ.მარგველაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ესენციურ მაკრო- და მიკროელემენტთა შემცველობის განსაზღვრა თმის ღერსა და კბილის მაგარ ქსოვილებში და მათი დისბალანსის შესაძლო გავლენის შესწავლა ბავშვების ზოგად და სტომატოლოგიურ ჯანმრთელობაზე.

პირველ ეტაპზე კბილის მაგარ ქსოვილთა მდგომარეობის შესაფასებლად გამოკვლეული იყო ქ. ბათუმში მცხოვრები 375 ბავშვი და მოზარდი 3-დან 12 წლის ასაკში. გამოკვლეულთა დათვალიერება ჩატარდა მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული სტანდარტული ინდექსების გამოყენებით (კბილის კარიესის გავრცელება და ინტენსივობა). მეორე ეტაპზე თმისა და კბილის მაგარ ქსოვილებში ქიმიურ ელემენტთა შემცველობის დასადგენად გამოკვლეულია 47 ბავშვი, რომელიც შერჩეული იყო გამოკვლეული 375 ბავშვიდან. ქიმიურ ელემენტთა შემცველობის თვისობრივი და რაოდენობრივი კვლევისთვის გამოყენებული იყო რენტგენოფლუორესცენტული სპექტროსკოპია.

კბილის კარიესის ინტენსივობის ხარისხსა და კბილის მაგარ ქსოვილებში ქიმიურ ელემენტთა შემადგენლობის შედარებითმა ანალიზმა გამოავლინა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება კარიესის კომპენსაციის მიხედვით. ასევე დადგენილია გარკვეულ ესენციურ ელემენტთა გავლენა ბავშვის ზოგად ჯანმრთელობაზე.

თმის ღერსა და კბილის მაგარ ქსოვილებში ესენციურ მაკრო- და მიკროელემენტთა შემცველობის შესწავლამ გამოავლინა მაღალი კორელაციის კოეფიციენტი კბილის მაგარ ქსოვილთა მინერალიზაციასთან და მოზარდი ორგანიზმის ზოგად ჯანმრთელობასთან.

PECULIARITIES OF DIAGNOSING ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN IN CHILDREN UNDER ONE YEAR OF AGE

^{1,3}Matsyura O., ^{1,3}Besh L., ¹Borysiuk O., ²Lukyanenko N., ²Malska A.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University; ¹Department of Pediatrics №2; ²Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, ³Communal Nonprofit Enterprise "City Children's Clinical Hospital of Lviv", Ukraine

Allergic diseases are an urgent issue nowadays. An analysis of statistical data enables to conclude an "epidemic" of allergy, which is associated with many factors, in particular, inadequate nutrition and harmful ecological situation. Epigenetic and genetic factors related to allergy are being actively studied [3,6].

The most common food allergen in young children is cow's milk. According to the WHO data, from 5 to 15% of parents mention side effect of cow's milk proteins in infants [9,12], though real incidence of cow's milk protein allergy has a considerably narrower amplitude – from 2 to 7.5% [4]. An important stage is to determine causes of the disease precisely and early, to establish a proper diagnosis, since it will reduce the need in long-lasting tiresome diets and conduction of unnecessary laboratory investigations [2,7]. The main priority of allergy treatment in young children is early diagnosis and recommendations on prevention of atopic marsh. In such a complicated situation, it is important to provide accurate recommendations to patients on diet, living conditions and lifestyle [2].

Oral provocation tests (OPT), which can be performed only in medical establishments, are a golden standard of food allergy diagnostics. OPT is a complex of diagnostic tests, the aim of which is to achieve safe extension of diet or to substantiate avoidance of a certain allergen [9]. It should be remembered that only doctors-allergists can perform OPT in medical establishments equipped with intensive care unit after written consent by patients [10]. The main value of OPT is that in each case, the examination enables to get an answer to a question on a tested product in a child's diet – elimination, tolerance or induction of oral tolerance [1,5]. It is impossible to organize wide use of OPT at the level of primary care medicine. However, parents of infants suspected with allergy to cow's milk proteins, consult family doctors and pediatricians for compilation of diagnostic algorithms and treatment plan.

The aim of our research was to create the algorithm of diagnosing cow's milk protein allergy in children younger than one year of age, which will optimize obtaining reliable data on a patient's condition and reduce load of laboratory investigations on young children by using elimination and provocation food test.

Material and methods. To complete the set goal, record of allergological anamnesis, examination, assessment of physical condition and determination of specific IgE to cow's milk proteins were conducted to diagnose cow's milk protein allergy. Then, based on the obtained results, elimination and provocation food test was performed in two phases – elimination phase and provocation phase. Elimination phase in vitro is needed to choose the level of medical establishment for conduction of oral provocation tests: in case a specific IgE index is over 0.7 kU/L, testing is performed in an intensive care unit, if IgE is less than 0.7 kU/L – in a specialized inpatient department.

Elimination and provocation test has a significant practical value in the process of diagnosing cow's milk protein allergy, which implies elimination of certain food from the diet and then its diagnostic addition according to a scheme [10]. This test is an important instrument in the work of a pediatrician, a family doctor, an allergist, as well as a gastroenterologist and informa-

tive for diagnostics of IgE-dependent and IgE-independent form of allergy [9].

Elimination Phase (Diagnostic Elimination of Food From The Diet) should last 2-4 weeks. In children with clinical symptoms of rapid reactions (usually skin and respiratory symptoms), two weeks of elimination are enough, and with delayed reactions (usually gastrointestinal symptoms) – four weeks [5].

Provocation Phase (Recurrent Addition of The Food) is conducted for a healthy and properly prepared child after diagnostic elimination diet. Simultaneously, record of nutrition diary is kept (analysis of consumed food with the development of clinical symptoms – skin, gastrointestinal and respiratory symptoms) [9]. Provocation tests are contraindicated if the child has a severe course of the disease, anaphylaxis in anamnesis, and severe concomitant diseases. In such cases, elimination of the responsible food continues.

Provocation phase consists of two stages: diagnostic stage and extension of a diet.

To complete the set goal, PROVOCATION PHASE in breastfeeding is conducted only for a mother. Thus, a nursing mother consumes 50 ml of milk and is being monitored for 72 hours; if the symptoms are absent, 100 ml of milk is introduced on the 4th day, 150 ml – on the 6th day, 200 ml – on the 8th day, and 250 ml – on the 10th day. In a mixed feeding of an infant, provocation is performed for a mother according to the aforementioned scheme, and in the absence of symptoms – for a child; in case of artificial nutrition, provocation phase is performed only for a child.

During diagnostic stage of provocation for a child, modification of only one feeding is conducted (single age-related portion of a formula contains milk formula 25% and formula with extensively hydrolyzed protein 75%) and monitoring is conducted during three days. If side effects are absent, phase of diet extension is performed, in which the amount of milk formula is gradually increased every two days: milk formula 50% and formula with extensively hydrolyzed protein 50%; milk formula 75% and formula with extensively hydrolyzed protein 25%; one complete portion of milk formula; two complete portions of milk formula, three complete portions of milk formula, four complete portions of milk formula etc. (Table).

The suggested diagnostic measures and their sequence enable to establish a proper diagnosis, requiring much less time for patients, who present with the diagnosis "Food hypersensitivity. Allergy to cow's milk proteins?"

Results and discussion. Practical use of our elaborated methods of diagnosing cow's milk protein allergy in children younger than one year of age has been shown taking clinical cases as an example.

Clinical case №1. A five-month boy on mixed feeding (breast-feeding and formula containing goat's milk).

Complaints of rash throughout the body during two weeks and constipations. Maculopapular rash fused somewhere. Positive allergological anamnesis – the mother suffers of pollinosis, and there is a history of food allergy in childhood.

Table. Algorithm of conducting elimination and provocation test

Day	Scheme of formula introduction
day 1	Basic feeding – formula with extensively hydrolyzed protein Modification of one feeding – formula with extensively hydrolyzed protein One age-related portion of formula = tested formula 25% + formula with extensively hydrolyzed protein 75%
day 4	Single age-related portion of formula = tested formula 50% + formula with extensively hydrolyzed protein 50%
day 6	One age-related portion of formula = tested formula 75% + formula with extensively hydrolyzed protein 25%
day 8	One complete age-related portion of tested formula
day 10	Two complete age-related portions of tested formula
day 12	Three complete age-related portions of tested formula
day 14	Four complete age-related portions of tested formula

Elimination and provocation test was used for diagnostic aim. The nursing mother was administered elimination of milk products and veal, and the child – formula with complete hydrolysis of protein. Thus, the child was breastfed as required and received formula with complete hydrolysis of protein 180 ml four times a day.

During elimination phase, a positive dynamics was observed starting from the second week. Diagnostic phase of provocation was applied in four weeks after elimination – the mother added yogurt to her diet and the child's condition deteriorated and itching appeared (positive test, provocation was not performed for the child).

Thus, cow's milk protein allergy was confirmed. The child was prolonged feeding with formula containing complete hydrolysis of protein for 6-month period with further assessment of clinical symptoms and conduction of diagnostic tests. Dynamic monitoring was recommended every month for assessment of a general condition.

At the age of 11 months, the patient was on artificial nutrition. At the time of examination, complaints were absent, rashes on the skin and constipation did not occur in the last five months. Elimination and provocation test was performed repeatedly. Rashes on the body and itching appeared after consumption of 70 ml of sour milk formula. The child received anti-allergic drugs and the symptoms regressed within three hours. The test confirmed that the child tolerated cow's milk protein partially.

Parents were suggested two possible strategies of treatment – elimination (to continue avoiding milk in the diet) or induction of oral tolerance (regular introduction of milk from smaller doses to larger ones during a long period). The parents chose elimination option, thus, specific laboratory tests were not conducted and the child continued consuming formulas with complete hydrolysis of protein and extension of diet with milk-free products. A visit to a clinic was administered to control general condition in one month.

Clinical case №2. A 6-month girl being on artificial nutrition, received soy formula.

Complaints of rash during four months. Maculopapular rashes on the face, neck and back, single elements of excoriation and oozing were present. Allergy anamnesis was not burdened.

Elimination and provocation test was used with diagnostic aim. The child was administered formula with complete hydrolysis of protein for four weeks, besides, consumption of vegetables, fruit and milk-free cereals was recommended as additional food.

During elimination phase, positive dynamics was observed starting from the third week. In four weeks after elimination it was recommended to continue elimination diet, which implied formula with extensively hydrolyzed protein for the following six months, extension of additional products, except for milk products and their derivatives, as well as veal (due to possible cross-reactions with milk), with further assessment of clinical symptoms and conduction of diagnostic tests in dynamics.

At the age of one year, the girl's general condition was almost satisfactory. Rashes did not appear, and only slight skin dryness remained. Elimination and provocation test was repeated with hypoallergenic formula, which the patient tolerated well. The child was administered this formula twice a day, extension of diet with milk-free products and examination in two months for dynamic monitoring and solution on further therapeutic tactics.

Clinical case №3. A 9-month boy was on artificial feeding and received sour milk mixture. Complaints of mucous discharge from the nose and difficult breathing, probably after consumption of milk products.

The result of determining specific IgE to milk – 0.47 kUA/L.

The child was conducted oral provocation test with milk formula. In clinic, the child consumed 164 ml of milk formula (100 ml of formula – 1.3 g of protein) and totally received 2.132 g of protein. In the process of testing, signs of rhinitis and wheezing appeared.

The mother was called in 24 hours after conducted testing. The child was restful at night, no pathological reactions developed.

A treatment method was chosen for the child, which induced oral tolerance with sour milk formula based on the scheme. It is recommended to consume 50 ml every day and if the symptoms are absent, to increase amount of formula by 10 ml every 10 days, providing a monthly examination by a doctor for assessment of a general condition and individual correction of the dose of milk formula.

In the following five months, the child completely tolerated milk products and started to receive liberal diet.

A complex laboratory examination of patients is necessary to establish a proper diagnosis and follow an adequate therapeutic tactics; however, it does not always concern children younger than one year of age. Laboratory methods of examination for allergic reactions do not have high informative value in this age group. A considerable deterioration of diagnostic value of specific laboratory tests can be explained by immature immune

system and decreased ability of the body to produce specific antibodies [8].

Known methods of performing diagnostic program in patients with cow's milk protein allergy imply record of allergological anamnesis, elimination diet, determination of specific IgE and conduction of oral provocation test [9,11]. However, this algorithm is not adapted for children younger than one year of age, since informative value of detecting specific IgE in young children is insignificant. Infants cannot actively produce antibodies at such level that it could be the only ground for forming recommendations in diet and housing, and conduction of oral provocation trial is the priority of allergists' work in specialized inpatient departments and is not always available for patients.

Conclusions. 1. A complex diagnostic approach, in particular study of anamnesis, record of nutrition diary, elimination diet, enables to optimize diagnostics of food allergy, and diagnostic introduction of food – to assess tolerance clinically at the stage of diet extension.

2. Elaborated method of diagnosing allergy to cow's milk proteins in children younger than one year of age can be recommended for comprehensive use in clinical practice.

REFERENCES

1. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, et al. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 133-138.
2. Chebar LA, Meyer R, De KC, et al. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE mediated gastrointestinal food allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 403-408.
3. Joseph CL, Zoratti EM, Ownby DR, et al. Exploring racial differences in IgE-mediated food allergy in the WHEALS birth cohort. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116: 219-224.
4. Kaczmarek M, Korotkiewicz-Kaczmarek E. Alergia i nietolerancja pokarmowa - mleko i inne pokarmy. *Help-Med s.c.* 2015; 210 str.
5. MacGinnitie A, Kamalia R, Alvernaz L, et al. A quality improvement initiative to increase access to food challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29(4): 447-449.
6. Maslin K, Grundy J, Glasbey G, et al. Cow's milk exclusion diet during infancy: is there a long-term effect on children's eating behaviour and food preferences? *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27(2): 141-146.
7. Matsyura O, Besh L, Besh O, et al. Hypersensitivity reactions to food additives in pediatric practice: two clinical cases. *Georgian medical news.* 2020; 307: 91-95.
8. Meyer R, De KC, Dziubak R, et al. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy - micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? *Clin Transl Allergy.* 2014; 4: 31.
9. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAA-CI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 1008-1025.
10. Sinai T, Goldberg MR, Nachshon L et al. Reduced final height and inadequate nutritional intake in cow's milk-allergic young adults. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 509-515.
11. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, et al. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. *Clin Transl Allergy.* 2015; 5: 7.
12. Wauters L, Brown T, Venter C, et al. Cow's milk allergy prescribing is influenced by Regional and National Guidance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(5): 765-770.

SUMMARY

PECULIARITIES OF DIAGNOSING ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN IN CHILDREN UNDER ONE YEAR OF AGE

^{1,3}Matsyura O., ^{1,3}Besh L., ¹Borysiuk O., ²Lukyanenko N., ²Malska A.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University; ¹Department of Pediatrics №2; ²Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, ³Communal Nonprofit Enterprise "City Children's Clinical Hospital of Lviv", Ukraine

Cow's milk protein allergy is an urgent problem in young children. Early diagnostics and formation of therapeutic tactics are the basic priorities in allergy treatment among young children. Oral provocation tests, which can be performed only in medical establishments, are a golden standard for diagnosing food allergy. Active search continues for optimal scheme of diagnosing cow's milk protein allergy in children in the first year of life.

The aim of our research was to create the algorithm of diagnosing cow's milk protein allergy in children younger than one year of age, which will optimize obtaining reliable data on a patient's condition and decrease a load of laboratory examinations on young children using elimination and provocation food test.

To complete the set goal, a record of allergological anamnesis, examination, assessment of physical condition and determination of specific IgE to cow's milk proteins were conducted to diagnose cow's milk protein allergy. Then, based on the obtained results, elimination and provocation food test was performed in two phases – elimination phase and provocation phase. Diagnostic in vitro is needed to choose the level of medical establishment for conduction of oral provocation tests: in case a specific IgE index is over 0.7 kU/L, testing is performed in an intensive care unit, if IgE is less than 0.7 kU/L – in a specialized inpatient department. Three clinical cases involving different methods have been presented for diagnosing cow's milk protein allergy – elimination and provocation test, oral provocation test and administration of individual diet based on the obtained results.

A complex diagnostic approach, in particular, study of anamnesis, record of nutrition diary, elimination diet, enables to optimize diagnostics of food allergy, and diagnostic addition of a product – to assess tolerance clinically during extension of diet. An elaborated method of diagnosing cow's milk protein allergy in children younger than one year of age can be recommended for wide use in a clinical practice.

Keywords: cow's milk protein allergy, elimination and provocation food test, oral provocation test.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ ДО ГОДА

^{1,2}Мацюра О.И., ^{1,2}Беш Л.В., ¹Борисюк Е.П., ²Лукьяненко Н.С., ²Мальська А.А.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, ¹кафедра педиатрии №2; ²кафедра пропедевтики педиатрии и медицинской генетики; ³КНП "Городская детская клиническая больница города Львова", Украина

Аллергия к белкам коровьего молока является актуальной проблемой у детей первого года жизни. Своевременная

диагностика и формирование терапевтической тактики являются основным приоритетом в лечении аллергии у детей раннего возраста. "Золотым стандартом" диагностики пищевой аллергии считаются оральные провокационные пробы, которые проводятся только в условиях медицинских учреждений. По сей день продолжается активный поиск оптимальной схемы диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей первого года жизни.

Целью исследования явилась разработка наиболее оптимального алгоритма диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей в возрасте до 12 месяцев, который позволит получить достоверные данные о состоянии пациента и уменьшит необходимость проведения лабораторных исследований путем применения элиминационно-провокационного пищевого теста.

Для диагностики аллергии к белкам коровьего молока проведен сбор аллергологического анамнеза, клинический осмотр, оценка физического развития, определение специфических иммуноглобулинов (IgE) к коровьему молоку и после получения результатов выполнен элиминационно-провокационный пищевой тест, который проведен в две

фазы – элиминация и провокация. Исследование *in vitro* требуется только при выборе уровня медицинского учреждения для проведения оральных провокационных проб: при показателе специфического IgE более 0,7 kU/L тестирование проводят в отделении интенсивной терапии, при уровне специфического IgE меньше 0,7 kU/L – в специализированном стационаре.

В статье представлены три клинических случая применения различных методов диагностики аллергии к белкам коровьего молока – элиминационно-провокационный тест, оральная провокационная проба и назначение индивидуального рациона питания на основе полученных результатов.

Комплексный диагностический подход, в частности изучение анамнеза, ведение пищевого дневника, элиминационная диета позволяют оптимизировать диагностику пищевой аллергии, а диагностическое введение продукта позволяет клинически оценить толерантность к молоку на этапе расширения рациона. Авторы рекомендуют к широкому применению в клинической практике разработанный способ диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей в возрасте до 12 месяцев.

რეზიუმე

ძროხის რძის ცილებზე ალერგიის დიაგნოსტიკის თავისებურებები 1 წლამდე ასაკის ბავშვებში

^{1,2}ო.მაცვიურა, ^{1,2}ღ.ბეში, ¹ე.ბორისიუკი, ²ნ.ღუკიანენკო, ²ა.მალსკა

ღვოვის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, პედიატრიის №2 კათედრა,
²პედიატრიის პროპედევტიკისა და სამედიცინო გენეტიკის კათედრა;
³ღვოვის საქალაქო ბავშვთა კლინიკური საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძროხის რძის ცილებზე ალერგიის დიაგნოსტიკის ოპტიმალური ალგორითმის შემუშავება 12 თვემდე ასაკის ბავშვებში, რაც შესაძლებელს გახდის მიღებულ იქნეს სარწმუნო მონაცემები პაციენტის მდგომარეობის შესახებ და შეამცირებს ლაბორატორიული კვლევების აუცილებლობას ელიმინაციურ-პროვოკაციული კვებითი ტესტის ჩატარების საშუალებით.

ძროხის რძის ცილებზე ალერგიის დიაგნოსტიკისათვის ჩატარდა ალერგოლოგიური ანამნეზის შეკრება, კლინიკური დათვალიერება, ფიზიკური განვითარების შეფასება, ძროხის რძის ცილებისადმი სპეციფიკური იმუნოგლობულინების (IgE) განსაზღვრა, შედეგების მიღების შემდეგ კი ჩატარდა ელიმინაციურ-პროვოკაციული კვებითი ტესტი ორ ფაზად – ელიმინაციისა და პროვოკაციის. *In vitro* კვლევა აუცილებელია მხოლოდ სამედიცინო დაწესებულების დონის შერჩევისათვის ორალური პროვოკაციული სინჯების ჩატარებისათვის: როდესაც სპეციფიკური IgE აღემატება 0,7 kU/L-ს, ტესტირება

ტარდება ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, ხოლო თუ IgE ნაკლებია 0,7 kU/L-ზე – სპეციალიზებულ სტაციონარში.

სტატიაში მოყვანილია ძროხის რძის ცილებზე ალერგიის დიაგნოსტიკისათვის სხვადასხვა მეთოდის გამოყენების სამი კლინიკური შემთხვევა - ელიმინაციურ-პროვოკაციული ტესტი, ორალური პროვოკაციული სინჯი და კვების ინდივიდუალური რაციონის დანიშვნა მიღებული შედეგების საფუძველზე.

კომპლექსური დიაგნოსტიკური მიდგომა, კერძოდ, ანამნეზის შესწავლა, კვებითი დღიურის წარმოება, ელიმინაციური დიეტა იძლევა კვებითი ალერგიის დიაგნოსტიკის ოპტიმიზების საშუალებას, ხოლო პროდუქტის დიაგნოსტიკური შეყვანა - რძისადმი ტოლერანტობის კლინიკურად შეფასების საშუალებას რაციონის გაფართოების ეტაპზე.

ავტორები მიზანშეწონილად თვლიან ძროხის რძის ცილებზე ალერგიის დიაგნოსტიკის შემუშავებული საშუალების გამოყენებას კლინიკურ პრაქტიკაში 12 თვემდე ასაკის ბავშვებში.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии; Лаборатория «Мрчевели»;
Центр психического здоровья и профилактики наркомании, Тбилиси, Грузия*

Понятие «экологическая патология» расширило медико-биологическое представление о факторах окружающей среды, влияющих на заболеваемость детей и подростков [2,7,26]. Это понятие, учитывая особенности обменных процессов, наличие критических периодов роста и развития организма ребенка, дополнило оценку риска здоровья детского населения, связанного с токсическим воздействием внешних факторов, в первую очередь – металлов [6,17]. В связи с этим, в детской неврологии совершенствуются новые аспекты диагностики и лечения детей и подростков, проживающих в районах экологического неблагополучия. Уровень и агрессивность, попавших в детский организм металлов, может не превышать предельно допустимые концентрации (ПДК), однако, при их совместном воздействии и различной комбинации токсичность резко возрастает [13,25]. У детей и подростков чувствительность к повреждающему воздействию внешних факторов особенно велика. Даже при микроэкологических антропогенных загрязнениях решающую роль играет длительность экспозиции [6]. Хроническая экспозиция металлами в ряде случаев провоцирует патоморфоз нервно-функциональных сдвигов, что приводит к потере нозологической специфичности [23]. Принятое в диагностических рубриках МКБ-10 сочетание клинической симптоматики резко меняется. Таким образом, для стабилизации патологических процессов, снижения числа рецидивов, сезонности обострения, улучшения прогноза и предупреждения инвалидности, детскому неврологу приходится учитывать большой круг состояний, схожих по внешним клиническим проявлениям, однако существенно отличающихся друг от друга.

В связи с этим, особую сложность приобретает диагностика неврологических нарушений у детей, в биологических жидкостях которых обнаружены металлы [15,18]. Это связано с тем, что в процессе всасывания близкие по химическим свойствам металлы проявляют конкуренцию, которая приводит не только к дефициту одного из них, но и (предположительно) к изменению токсической эффективности. К элементам, близким по химическим свойствам, относятся эссенциальные микроэлементы: цинк, медь, а также ксенобиотики: свинец и ртуть [19].

Тяжелые металлы особенно опасны для генофонда Грузии [3,10]. Антропогенное экологическое неблагополучие имеет место как в г. Тбилиси, так и в отдельных регионах республики. У детей младших возрастных групп уровень свинца в крови ($\geq 5,0$ мкг/д-л) (отношение к количеству исследований) достигает 30% в г. Тбилиси, 61% в ряде регионов Имеретии, 71%- в Мегрелии, 73%- в Гурии, 71% - в Верхней Сванетии, 85%- в Аджарии. Уровень свинца в крови ($\geq 10,0$ мкг/д-л) обнаружен у 7% детей, проживающих в г. Тбилиси, 4%-в Кахетии, 23%-в Имеретии, 29%-в Мегрелии, 44%-в Гурии, 29% - в Верхней Сванетии, 50%-в Аджарии (условия оценки прежние) [8,9,11].

В связи с приведенными данными, регионы, в которых проживают дети с уровнем свинца в крови $\geq 5,0$ мкг/дл, в процессе исследования условно названы регионами относи-

тельно низкого уровня антропогенного загрязнения, а регионы, в которых проживают дети с уровнем свинца в крови $\geq 10,0$ мкг/дл, условно названы регионами относительно высокого уровня антропогенного загрязнения.

Многообразие антропогенных ингибиторов и сложность их взаимодействия послужило причиной исследования неврологических нарушений в экологически неблагополучных городах и регионах Грузии.

Целью исследования явилось у детей, проживающих в г. Тбилиси и в экологически неблагополучных регионах Грузии, ранжировать ряд неврологических нарушений с уровнем ксенобиотиков (Pb, Hg), содержание которых в организме ребенка недопустимо, а также «биогенных элементов» (Zn, Cu), оптимальная экспозиция которых необходима для его жизнедеятельности и развития, определить возможную причинно-следственную связь между уровнем и структурой неврологических нарушений и характером, степенью загрязненности воздушного пространства, почвы и воды экологически неблагополучных регионов Грузии, а также оценить участие нутритивных факторов каждого региона в неврологических нарушениях по направлению «от фактора к здоровью ребенка».

Материал и методы. За период с 2019 по 2021 гг. на базе Педиатрической Академической клиники им. Г. Жвания Тбилисского Государственного Медицинского Университета исследовано 228 детей и подростков, среди которых наряду с клиническим анамнезом проведен семейно-материнский анамнез и уточнены материально-бытовые условия жизни. Характер питания определен по нутритивной экспозиции, вкусовым привычкам и требованиям ребенка, а также пищевым нормативам (меню) Государственных детских садов Грузии [9]. Использованы предположительные величины экспозиции свинцом по четырем пищевым категориям [12]. Дети, с явлениями пикацизма, отстранялись от наблюдений. Оценка ежедневного приема нутриентов проведена по индивидуальной биокинетической модели: Bottom – up (снизу – вверх) возможного поступления свинца в организм ребенка (содержание свинца в съеденных продуктах) [12]. В каждом случае индивидуально учитывался уровень металлов в окружающей среде района проживания ребенка, а также их содержание в пищевых продуктах [1,5,12,14].

Кроме исследования соматического и психо-неврологического статуса, у каждого пациента проведены: общий анализ крови и мочи, при необходимости функции печени, ревматические пробы, уровень электролитов в крови; в зависимости от клинических проявлений – ЭЭГ, ЭКГ, ЭНМГ исследования.

Уровень ксенобиотиков (Pb, Hg) в цельной крови и эссенциальных микроэлементов (Zn, Cu) в кровяной плазме определены методами Атомной Адсорбционной Спектрометрии и Плазменной Масс – Спектрометрии [24].

Ввиду достаточно высокой вариабельности стадий детской и подростковой возрастной периодизации, что связано с различием культурно- социального статуса, нормативами поведения, а также законодательством стран, использована

Гельдербергская возрастная и гендерная классификации [24], по которой токсические нормативы (ПДК) содержания металлов в крови 228 детей целевой (192 детей) и контрольной (36 детей) групп оценивались по следующим возрастным этапам: от 2,0 до 5,0 лет, (72 пациента), от 6 до 9 лет, (68 пациентов), от 10 до 13 лет (52 пациента). Контрольная группа построена по тем же возрастным нормативам. Указанная возрастная классификация полностью соответствует поставленным задачам и практически не отличается от принятых в отечественной педиатрии возрастных принципов.

С учетом клинической симптоматики пациенты разделены на 3 группы: 1) синдром гиперактивности и дефицита внимания (78 детей); 2) задержка ментального и речевого развития (66 детей); 3) нарушение поведения аутистического спектра (48 детей). Необходимо отметить, что дети с тяжелой органической патологией ЦНС: церебральный паралич, гидроцефалия, микроцефалия, различные приобретенные травмы головного мозга, соматоформные нарушения, аномалии развития головного мозга, были исключены из целевой группы исследования. Во всех случаях учитывался подробный семейный анамнез. В контрольную группу вошли практически здоровые дети, обратившиеся в клинику по поводу диспансеризации, острой респираторной вирусной инфекции. Для обработки и анализа полученных данных использована компьютерная программа SPSS-22.12.

Результаты и обсуждение. С учетом места и длительности проживания детей и подростков целевой группы в регионах различного антропогенного загрязнения, а также уровня ксенобиотиков и эссенциальных микроэлементов в их организме, в статье приведены данные клинического анализа детей целевой группы с синдромом гиперактивности и дефицита внимания (78 детей), что составляет вместе с контрольной группой 59,3% собранного материала. Работа построена по схеме, позволяющей выявить возможную связь неврологических нарушений с содержанием отдельных металлов в организме детей и подростков, проживающих в различных регионах Грузии, опирается на представление, согласно которому среди металлов-токсикантов доминируют особоприоритетные группы, в которые входят медь, ртуть, свинец, цинк, что соответствует (по убывающей вредности) классам генетической опасности (I класс – Hg, Pb, Zn); II класс – (Cu) [12].

Согласно полученным данным, у 72% детей первой возрастной группы уровень Hg в крови не превышал 0,80±0,01 мкг/дл, а у 28% оказался достоверно (P<0,01) выше 1,1±0,01 мкг/дл. По демографическим данным эти дети рождены в семьях, постоянно проживающих в г. Тбилиси, Рустави, Марнеули, Гардабани а также Болнисском и Дманисском

регионах. Демографические причины не повлияли на уровень Hg в крови детей второй, и третьей возрастных групп, уровень которых не превышал 1,0±0,01мкг/дл. В контрольных группах уровень Hg в крови независимо от места проживания составил 0,5±0,01мкг/дл.

Представляет интерес мнение, согласно которому Hg относят к группе микроэлементов, постоянно присутствующих в крови, поступаая нутритивным (питьевая вода, ряд продуктов) и воздушным путями. Понятие « носительство » ртути (тем более для детей разных возрастных групп) требует не только медицинской, но и общебиологической оценки, т.к. в организме детей младших возрастных групп Hg накапливается в большем количестве (вопросы желчеобразования и выделения) и в сравнении с более взрослой группой экстрагирует намного медленнее. Токсическое воздействие Hg проявляется при его содержании в воздухе [21] в пределах 0,01-0,02 мкг/м³. Характерные для скрытого ртутного воздействия клинические признаки: анорексия, бессонница, раздражительность, профузное потовыделение, атаксия (мозжечковая походка), акродиния (болезненность конечностей), ртутная неврастения, ртутный тремор, ртутный эргазим в целевой и контрольной группах практически не наблюдались.

Количественный анализ неврологических нарушений у детей различных возрастных групп, проживающих в регионах различного экологического неблагополучия, выявил определенную связь неврологической симптоматики с местом проживания.

Гендерная оценка приведенных данных показывает, что среди детей от 2 до 5 лет и от 6 до 9 лет с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, проживающих в регионах относительно высокого уровня антропогенного загрязнения, в сравнении с детьми, проживающими в регионах относительно низкого уровня антропогенного загрязнения, превалируют мальчики (P<0,01). В возрастной группе 10-13 лет, количество девочек, проживающих в регионах относительно высокого уровня антропогенного загрязнения, в сравнении с детьми, проживающими в регионах относительно низкого уровня антропогенного загрязнения значительно (P<0,01) меньше количества мальчиков. Анализ приведенных данных выявил связанные с возрастным фактором следующее: количество мальчиков в возрасте от 2 до 5 лет, с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, проживающих в регионах сравнительно низкого антропогенного загрязнения, практически не отличалось (P>0,05) от количества мальчиков возрастной группы 6-9 лет, и только в возрастной группе 10-13 лет значительно увеличилось (P<0,001). Количество девочек всех трех возрастных групп с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, про-

Таблица 1. Возрастной и гендерный анализ детей целевой группы с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, проживающих в регионах различного уровня антропогенного загрязнения

%	Возрастные этапы					
	от 2 до 5 л.		от 6 до 9 л.		от 10 до 13 л.	
	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики
100	=	=	=	=	-	=
-	=	=	=	=	-	=
0 -	=	=	=	=	=	=

- низкий уровень антропогенного загрязнения
= высокий уровень антропогенного загрязнения

Таблица 2. Микроэлементы в плазме крови детей целевой и контрольной групп (возрастные и гендерные различия)

Возраст	Zn, микромоль/л			Cu, мкмоль/л					
	1	2	3	1		2		3	
от 3 до 5 л.	14,3 ±0,9	15,8±0,8	17,8±1,1	М.	Д.	М.	Д.	М.	Д.
				10,9±,4	12,8±0,5	12,0±0,6	12,8±0,7	13,8±0,8	14,9±0,7
от 6 до 9 л.	14,9±0,6	16,2 ±0,5	16,8±0,9	11,0±0,5	12,8±0,6	11,9±0,7	13,6±1,0	12,2±0,7	13,8±1,0
от 10 до 13 л.	12,9±0,8	13,8±1,0	13,2±0,7	12,4±0,4	12,8±0,4	12,8±0,8	11,8±0,8	13,0±1,0	12,0±0,9

1 - регионы относительно высокого антропогенного загрязнения; 2 - регионы относительно низкого антропогенного загрязнения; 3 - контрольная группа

живающих в регионах с относительно высоким антропогенным загрязнением практически одинаково ($P>0,05$) и намного меньше количества мальчиков ($P<0,01$). Таким образом, приведенные данные определенно совпадают с гендерными представлениями по которым гиперкинетическая синдромастика обычно превалирует у мальчиков.

Клинический анализ факультативной симптоматики показывает, что у детей, проживающих в условиях относительно низкого антропогенного загрязнения, синдром дефицита внимания и гиперактивности носит более упрощенную форму без выраженных элементов гиперактивности. Среди детей указанной возрастной группы, проживающих в условиях относительно высокого загрязнения, синдром дефицита внимания и гиперактивности носит более осложненную форму церебрастенического варианта и значительно отличается клинической структурой нарушений контроля поведения. У детей (возрастная группа 6-9 лет), проживающих в условиях низкого и высокого антропогенного загрязнения, синдром дефицита внимания и гиперактивности не превышает легковыраженный невротоподобный вариант. Факторы, повышающие риск развития гиперактивности (межличностные отношения, социально – поведенческие аспекты) у детей следующих возрастных групп (от 6 до 9 лет и от 10 до 13 лет), всегда учитывались в процессе анамнеза. Характер (степень) эмоциональных нарушений (запаздывание развития) опирается как на анамнестические данные родителей, так и обследования психолога. Необходимо отметить, что в целевую группу не включены дети с анамнезом патологически протекающей беременности и родов, наличия в раннем неонатальном периоде задержки психоречевого и моторного развития, их социальный и семейный статусы были вполне удовлетворительного уровня, а характерологические особенности развивались поэтапно.

Сравнительный анализ приведенных в таблице 2 данных выявил значительные возрастные и территориальные различия уровней эссенциальных микроэлементов в плазме крови детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания. В регионах относительно высокого антропогенного загрязнения в возрастных группах от 2 до 5 лет и от 6 до 9 лет уровень Zn и Cu достоверно ($P<0,01$) ниже данных контрольной группы. В возрастной группе от 10 до 13 лет практически не отличается ($P>0,5$) от контрольных величин. В регионах относительно низкого антропогенного загрязнения только в возрастной группе от 2 до 5 лет уровень Zn и Cu в плазме крови детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания достоверно ($P<0,05$) ниже показателей группы контроля, в то время как в возрастных группах от 6 до 9 лет и от 10 до 13 лет достоверное различие ($P<0,5$) с контрольной группой не обнаружено. Таким образом, в регионах с высоким и низким антропогенным загрязнением уровень эссенциальных микроэлементов в плазме крови

детей возрастной группы от 2 до 5 лет с синдромом гиперактивности и дефицита внимания ниже показателей контрольных групп. В возрастной группе от 6 до 9 лет ниже контрольных величин только в группе детей, проживающих в регионах высокого антропогенного загрязнения. В группах детей от 10 до 13 лет с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, проживающих в регионах высокого и низкого антропогенного загрязнения, уровень эссенциальных микроэлементов в плазме крови практически не отличается от показателей контроля. Согласно анализу экстенсивных показателей структуры неврологических нарушений у детей различных возрастных групп с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, наиболее чаще ($P<0,05$) наблюдались астенические (52,4% детей) и церебростенические (39,0% детей) нарушения в форме гипердинамической синдромастики с характерным недоразвитием моторики: Гипотонии, связанной с мышечной патологией, не наблюдалось. У четырех детей возрастной группы от 2 до 5 лет, проживающих в регионах высокой антропогенной загруженности, отмечались нарушения подвижности в виде мышечной гипотонии и пассивности амплитуды ротационных движений, а у 2 детей указанной возрастной группы наблюдалась ярковыраженная чрезмерная двигательная реакция, которая в более старших возрастных группах не проявилась. Указанное подчеркивает значение степени зрелости соматовегетативной и неврологической систем ребенка, как возрастной предпосылки к воздействию токсических факторов антропогенной природы.

Таким образом, приведенные данные указывают на определенную взаимосвязь между местом проживания и уровнем ксенобиотиков и эссенциальных микроэлементов в организме детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания. По результатам ранжирования территорий определен характер патоморфоза экстенсивных неврологических и соматоневрологических отклонений, показана преимуществом факультативной симптоматики в регионах с высоким и низким уровнями антропогенного загрязнения. В этом аспекте особую значимость, по всей вероятности, приобретает не только содержание (дисбаланс) ксенобиотиков и эссенциальных микроэлементов в организме ребенка, но и их возможное первичное или вторичное участие как факторов риска развития неврологических нарушений в регионах различного уровня антропогенного неблагополучия среды проживания.

ЛИТЕРАТУРА

1. გ. ავგოფაშვილი ნიადაგების ფიტორემედაცია. მონოგრაფია. 2016. გამომცემლობა: შპს დი-ენდ ჯი.პ. 198.
2. მ. არაბიძე ატმოსფერულ ჰაერში, წყალსა და ნიადაგში ტყვიის შემცველობის მონიტორინგის შედეგ-

გები. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია.თბილისი. 2019.

3. ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების ინდიკატორული გამოშვების პირველი ეტაპის შედეგები. საქართველოს გარემოსა და ბუნებრივი რესურსების დაცვის სამინისტრო. 2015.

4. ლ. გაბელია ტყვიის წყაროების კვლევა, ორგანიზაცია ამერიკული საკონსულტაციო ორგანიზაცია Pure Earth-თან ერთად. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია. თბ.: 2019.

5. მ. გორდაძე სურსათში ტყვიის შემცველობის მონიტორინგის შედეგები. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია. თბ.: 2019.

6. ნ. გიუაშვილი. ბავშვების ტყვიისადმი ექსპოზიციისა და ჯანმრთელობაზე მავნე ზემოქმედების შემცირების მულტი სექტორული სამოქმედო გეგმა. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია. თბ.: 2019.

7. დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრის არაგადამდები დაავადებათა დეპარტამენტი 2018.

8. ლოზარევა ა. საქართველოს ტყვიის პრობლემის პირისპირ. გაეროს ბავშვთა ფონდი საქართველოსთვის. Gaero (3) 2018.

9. საქართველოს სტატისტიკის ეროვნული სამსახური - 2019.

10. ლ. სტურუა საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის პრობლემა საქართველოში. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია. თბ.: 2019.

11. სტატისტიკური მონაცემები „ჯანმრთელობის დაცვა საქართველოში“. WWW.VC.DC.GE. 2017.

12. სურსათში ტყვიასთან ასოცირებული რისკის შეფასების ანგარიში. SRCA. სოფლის მეურნეობის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი. 13.07.2018.

13. თ. ტაბატაძე. თმის ელემენტური სტატუსის გავლენა ბავშვის ასაკოვან ზრდაზე და ქცევაზე. დისერტაცია. თბ.: 2016:103.

14. ლ. უჯმაჯურიძე. რისკის შეფასების სამსახური. სურსათში ტყვიასთან ასოცირებული რისკის მართვის ღონისძიებების რეკომენდაციები. 2018.

15. ი. ჩხაიძე. ბავშვებში ტყვიის ტოქსიკური ზემოქმედების ადრეული გამოვლენის და მართვის სახელმწიფო პროგრამის მიმდინარეობა. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია. თბ.: 2019.

16. Avkopashvili G, Avkopashvili M, Gongadze A, Gakhokidze R. Eco Monitoring of GeorgiasContammated Soil and Water with Heavy Metals. Carpathian Journal of Earth and Environmental Sciences 2017;1(12): 595-604.

17. Avkopashvili G, Avkopashvili M, Gongadze A,Ivanishvili Na, Gogebashvili M. Eco-monitoring of pollution in Bolnisi region with heavy metals contaminated by Geo-information systems. Georgian Chemical Journal 2015, v. 15: 125-128.

18. Bemnet A, BeyeneM et All. Micronutrient levels and nutritional status of school children living in Northwest Ethiopia. Nutrition Journal 2012; 11:108.

19. Chochia A, Gogberashvili K.Modern Aspects Of The Effect Of Xenobiotics On Children And Adolescents (Review). Georgian Medical Journal N 10 (295) 2019:71-76.

20.Chochia A, Geladze N. Modern Insues Of Essential Trace Elements Level Influence On Children And Adulth Health(Review)Georgian Medical Journal.N5(302) 2020:105-108.

21. Institute for Heath Metrics and Evalution (I.H.M.E.). CBO. Compare Seattle, WA: IHMW. University of Washington. 2018.

22. Field A. Discovering Statistics Using IBM Statistics. Fourth Edition 2013, chapter 18: 686-698.

23. Georgieva A.M., Tsvetelina V.P. et al. Trace Element status (Iron, Zinc, Copper, Chromium, Cobalt and Nicel)in Iron-Deficiency Anemia of children under 3 years. Anemia 2014; 2014: 7180-89

24. <https://wwwlabor.de>

25. National center for Disease Control. Public Health. Georgia (NCDC.PH).

26. Шимитон Д. Микронутриенты и их взаимодействие PMЖ. N 7 от 02.04.2008. стр453

SUMMARY

NEUROLOGICAL DISORDERS OF CHILDREN LIVING IN ECOLOGICALLY AFFECTED REGION OF GEORGIA

Chochia A., Geladze N., Gogberashvili K., Khachapuridze N., Bakhtadze S., Kapanadze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatric Neurology; Laboratory "Mrcheveli"; Centre of Mental Health and Prevention of Drug Addiction, Georgia

Article discussed the clinical evidence of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) living in different regions with polluted air. We have revealed the correlation between severity of neurological impairment and level of Hg, Pb, Zn and Cu in blood of children of three different age group (2-5y, 6-9 y and 10-13y). According to our results we found correlation between living area and level of xenobiotics and essential microelements. Thus we have concluded that beyond the level of xenobiotics and essential microelements in child's blood their primary and secondary role in the development of neurological disorders in regions of various anthropogenic impact has to be considered.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, polluted air, Hg, Pb, Zn and Cu, in blood, children.

РЕЗЮМЕ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии; Лаборатория «Мрчевели»; Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси, Грузия

В статье приведены данные клинического исследования детей и подростков с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, проживающих в регионах различного уровня антропогенного загрязнения. Выявлена взаимосвязь между характером и глубиной неврологических нарушений с содержанием Hg, Pb, Zn и Cu в организме

детей трех возрастных групп (от 2 до 5 лет, от 6 до 9 лет, от 10 до 13 лет). По результатам ранжирования территорий показана взаимосвязь между местом проживания и уровнем ксенобиотиков и эссенциальных микроэлементов. Описан патоморфоз экстенсивных неврологических и соматоневрологических отклонений, динамика факультативной симптоматики. Результаты исследования

позволяют заключить, что особую значимость, по всей вероятности, приобретает не только содержание (дисбаланс) ксенобиотиков и эссенциальных микроэлементов в организме ребенка, но и их возможное первичное или вторичное участие как факторов риска развития неврологических нарушений в регионах различного уровня антропогенного неблагополучия среды проживания.

რეზიუმე

საქართველოს ეკოლოგიურად პრობლემურ რეგიონებში მცხოვრები სხვადასხვა ასაკის ბავშვთა ნევროლოგიური დარღვევები

ა.ჩინია, ნ.გელაძე, ქ.გოგბერაშვილი, ნ.ხაჭაპურიძე, ს.ბახტაძე, ნ.კაპანაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ნევროლოგიური დეპარტამენტი; ლაბორატორია „მრჩეველი“; ფსიქიური ჯანმრთელობისა და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, საქართველო

სტატიაში მოყვანილია სხვადასხვა დონის ანტროპოგენური დაბინძურების რეგიონში მცხოვრები ჰიპერაქტიურობისა და ყურადღების დეფიციტის სინდრომის მქონე ბავშვთა და მოზარდთა კლინიკური გამოკვლევების მონაცემები. გამოვლინდა ურთიერთკავშირი ნევროლოგიური დარღვევების ხასიათს, სიმძიმეს, ასევე სამი სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის (2-დან 5 წწ., 6-დან 9 წწ., 10-დან 13 წწ.) ბავშვთა ორგანიზმში Hg, Pb, Zn და Cu შემცველობას შორის. ტერიტორიების რანჟირების შედეგების მიხედვით გამოვლინდა კავშირი საცხოვრებელ ადგილსა და ქსენობიოტიკების და ესენციური მიკროელემენტების დონეებს შორის,

ასევე აღწერილია ექსტენსიური ნევროლოგიური და სომატონევროლოგიური გადახრის მეტამორფოზი, ფაკულტატური სიმპტომატიკის დინამიკა. გამოკვლევების შედეგებზე დაყრდნობით ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს არა მხოლოდ ქსენობიოტიკებისა და ესენციური მიკროელემენტების შემცველობა (დისბალანსი) ბავშვის ორგანიზმში, არამედ ასევე მათი როგორც რისკის ფაქტორის შესაძლო პირველადი ან მეორადი მონაწილეობა ნევროლოგიური მოშლილობების განვითარებაში ანტროპოგენურად პრობლემურ სხვადასხვა დონის საცხოვრებელი გარემოს რეგიონებში.

VITAMIN D STATUS AMONG GEORGIAN CHILDREN WITH HIGH ACUTE RESPIRATORY MORBIDITY

Jachvadze M., Shanidze L., Gubelidze N., Gogberashvili K.

Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Academic Clinic, Georgia

Vitamin D deficiency has been identified as a common metabolic/endocrine abnormality [7,8,9,26]. Vitamin D deficiency (<20 ng/mL) and insufficiency (20-30 ng/mL) affect almost 1 billion people worldwide. Considered as hormone rather than as vitamin, vitamin D has receptors on virtually every cell in the human body. In addition to bone metabolism, vitamin D has many roles in the body, including cell growth modulation, neuromuscular and immune function, and inflammation reduction [1,2,23,24,25].

There are several publications, where it is confirmed Vitamin D influence on immune system. It activates the innate and dampens the adaptive immune systems [6,22,25,32]. Deficiency has been linked to increased risk or severity of viral infections, its recurrence, including HIV [1,3,5,10]. Low levels of vitamin D appear to be a risk factor for tuberculosis, and historically it was used fish oil (rich with vitamin D) [12]. According several research data vit D supplementation decreases the risk of acute respiratory tract infections (11, 15 and the exacerbation of asthma

[4,16,18]. Evidence is lacking on whether it does so in children under five years of age [17,31].

In 2016 at Cochrane Database Syst Rev. [31] was published data from high-, middle-, and low-income countries. Objectives of the study was to evaluate the role of vitamin D supplementation in preventing pneumonia, tuberculosis (TB), diarrhea, and malaria in children under five years of age. The study covered data from randomized controlled trials (RCTs) that evaluated preventive supplementation of vitamin D (versus placebo or no intervention) in children under five years of age. Authors concluded, that one large trial did not demonstrate benefit of vitamin D supplementation on the incidence of pneumonia or diarrhoea in children under five years. Trials that evaluated supplementation for preventing other infections, including TB and malaria, have not been performed. Pneumonia is still the most common cause of death in small children. The last publications show the increased evidence of association between vitamin D deficiency and severity of lower respiratory tract infections and pneumonia [13,28,30].

The group of authors [19] published the data of systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) from randomized controlled trials to assess the overall effect of vitamin D supplementation on risk of acute respiratory tract infection, and to identify factors modifying this effect. Authors concluded that Vitamin D supplementation protects against acute respiratory tract infection overall. Patients who were very vitamin D deficient experienced the most benefit.

So, despite intense focus around the role of vitamin D status in health and disease, there has been a worldwide failure to eradicate the most severe manifestations of vitamin D and calcium deficiency in most vulnerable population – childhood. There is no published data about vitamin D plasma level in Georgian population.

The present study was conducted to reveal vit D content among Georgian children with high acute respiratory morbidity.

Material and methods. The prospective observational study was performed by comparing serum vitamin D levels in children with recurrent respiratory infections (Upper respiratory Tract URT infections, bronchiolitis, bronchitis, pneumonia) and healthy children in two cities of Georgia- Tbilisi and Rustavi. The 2 cohorts of 277 children at age from 3 months to 15 years were formed. The first cohort formed - 147 children with recurrent respiratory infections. 130 healthy children were included in control group (II cohort). Children were included in study under parental signed agreements. 3 age groups were performed – 131 children were at age- 3 months to 5 years (I cohort – 68 children and II cohort – 63 children), 100 children -from age 5 years and 1 month to 10 years (I cohort – 50, II cohort – 50), and 46 adolescents - from 10 years and 1 month to 15 years (I cohort – 29, II cohort –17). In the I age group from I cohort (68 cases) were included 32 cases of bronchiolitis, 18 cases of upper respiratory tract acute infections and 18 cases of pneumonia. In the second age group (50 children) were included 16 cases of URT infections, 15 bronchitis, 19- pneumonia. The third age group (29 children) was formed by 9 cases of pneumonia, 10 cases of bronchitis and 10 cases of URT infections (Diagram 1).

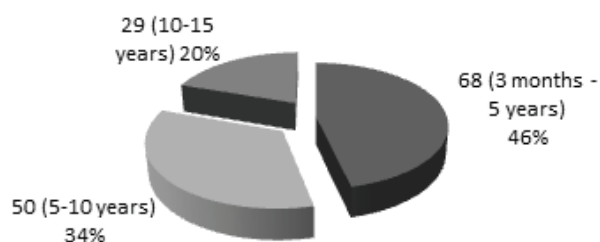


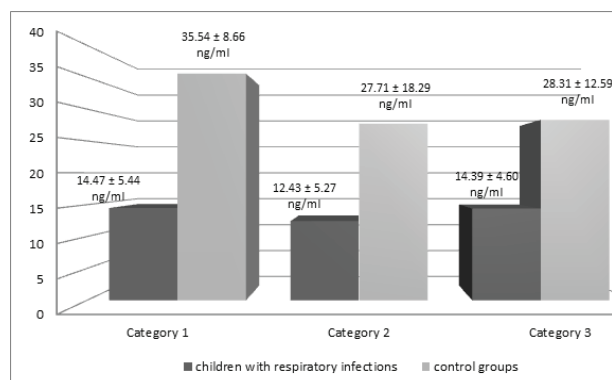
Diagram 1. 147 children with recurrent respiratory infections (3 age groups) – I Cohort

One moment blood concentration of 25-hydroxyvitamin D was determined in every study participant. According to recent consensus, a 25(OH)D concentration <30 nmol/L, or <12 ng/mL was an indication of vitamin D deficiency, a 25(OH)D concentration of 30–50 nmol/L, or 12–20 ng/mL was considered to indicate insufficiency; concentrations >50 nmol/L to 250 nmol/L, or 20 ng/mL-100ng/mL was considered to be sufficient (8, 20). The children with recurrent respiratory infections were selected at the moments of ambulatory visits in Rustavi or Tbilisi offices, or during hospital stay at Tbilisi State Medical University Zhvania Pediatric Academic Clinic. A structured questionnaire was completed to collect data on demography, diet, duration of breastfeeding, vitamin D supplementation, family history for al-

lergic diseases, respiratory morbidity. The history of the child's illness and the results from the physical examination and laboratory/instrumental data were recorded in a standardized form. Collected data were analyzed for statistical significance.

Results and discussion. The most of the affected children (80,9%) were investigated over the period 2018-19 November – April. The hospitalization for upper and lower respiratory diseases occurred in 92,9% for group I, 76,2% of group II and 31,8% of the III group.

Mean serum 25(OH) vitamin D level in the I age group with respiratory infections was 14.47±5.44 ng/ml and control group data were –35.54ng/ml±8.66. Among children from II age group with respiratory morbidity vit D level was 12.43±5.27 ng/ml and control group data were 27.71±18.29 ng/ml. In III age group mean serum 25(OH) vitamin D level was – 14.39±4.60ng/ml. Control group data – 28.31±12.59ng/ml. Comparison of serum 25(OH) vitamin D levels between the study groups (I cohort vs II cohort) revealed a statistically significant difference (p<0.05), Diagram 2.



Category 1 – I age group (3 months to 5 years); Category 2 – II age group (5-10 years); Category 3 – III age group (10-15 years)

Diagram 2. vitamin D levels in children with recurrent respiratory infections and healthy children

According to received results, only the healthy children from the first age group had the sufficient vit D plasma concentration 35.54±8.66 ng/ml. In both other age groups (from age 5 year to 10 and 10-15 years) the vit D plasma levels were insufficient (27.71 ng/ml) as it is defined in Endocrine Society Clinical Practice Guideline, published in The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011[4]. In 14% of healthy adolescents from group III the vit D plasma level was <20ng/ml (16±11.5ng/ml).

We performed this study to evaluate whether lower serum levels of vitamin D may be associated with a higher risk for respiratory tract infections. It was selected children at age 3 months to 15 years with high respiratory morbidity. Most of the cases were with the recurrence of disease episodes. Difficulty was that there is no universal consensus on the definition of recurrent childhood RTIs [14]. Recurrent pneumonia is defined as 2 or more episodes in a single year or 3 or more episodes ever, with radiographic clearing between occurrences [21]. According to World Health Organization (WHO) data, a child could present, annually, during its five years of life, 4 to 8 episodes of respiratory infections, affecting mainly lower respiratory system. So, it has been proposed that to diagnose RRI at least one of the following criteria has to be present: ≥6 respiratory infections per annum, ≥ 1 respiratory infection per month involving the upper airways from Sep-

tember to April ≥ 3 respiratory infections per annum involving the lower airways [14]. So, in our study in the research groups with recurrent infections were included children with more than 3 episodes of pneumonia, more than 3 episodes of bronchiolitis and bronchitis, 6-8 episodes of ARI per annum.

According to our results, the children with recurrent respiratory infections revealed statistically significant lower level of vit D than healthy children. It is consistent with systematic review and meta-analysis of observational study results, published in the January 2017 issue of *Tropical Doctor*, *JAMA* (2019), *Allergology and Immunopathology* 2019 [1,5,13], where it was found the mixed results. Some trials confirmed effect of vit D deficiency on high morbidity with ARI. The reason why vit D appears to work in some situations but not others, is not understood yet. But what was confirmed that vitamin D levels were significantly lower among children with recurrent respiratory tract infection vs healthy control.

According our study results, in the group of children at age 10 to 15, vit D plasma concentrations even among healthy adolescents (control) were insufficient/deficient according to Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, published at 2011 and 2016 [8,9,20]. 14% of Georgian adolescents were vit D deficient (vit D plasma level was $<20\text{nm/ml}$). This data is consistent to data of other researches published from European, Asian and other countries. The Society for Adolescent Health and Medicine reported, that Vitamin D deficiency is common in adolescents worldwide, and the list of reported detrimental health effects associated with this deficiency continues to grow [29]. As adolescence is a critical developmental period for bone health, the effect of vitamin D status on parathormone (PTH) concentrations and BMD in adolescents could be of major importance.

Conclusion. So, 25(OH)D deficiency in children was associated with high morbidity with respiratory infections. After 5 years of age the healthy children in Georgian urban regions reveal Vit D insufficiency, especially in adolescent period.

REFERENCES

1. Aglipay M, Maguire JL. Vitamin D supplementation and upper respiratory tract infections in children-reply. *JAMA*. (2017) 318:2139–40. doi: 10.1001/jama.2017.15154
2. Autier P, Mullie P, Macacu A, et al Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Lancet Diabet Endocrinol* 2017;5:986–1004. doi:10.1016/S2213-8587(17)30357-1
3. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS One*. 2013.8 (6):e65835
4. Douros K, Everard ML. Time to say goodbye to bronchiolitis, viral wheeze, reactive airways disease, wheeze bronchitis and all that. *Front. Pediatr.* (2020) 8:218. doi: 10.3389/fped.2020.00218
5. Eroglu C, Demir F, Erge D, Uysal P, Kirdar S, Yilmaz M, et al. The relation between serum vitamin D levels, viral infections and severity of attacks in children with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol.* (2019) 47:591–7. doi: 10.1016/j.aller.2019.05.002
6. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. (2015) 7:4240–70. doi: 10.3390/nu7064240
7. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* (2017) 176:829–31. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2
8. Holick MF, Binkley NC, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 7, 1 July 2011, Pages 1911–1930
9. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* (2017) 18:153–65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
10. Hong M, Xiong T, Huang J, Wu Y, Lin L, Zhang Z, et al. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Matern Child Nutr.* (2020) 2020:e12987. doi: 10.1111/mcn.12987
11. Hueniken K, Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe KE, et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on upper respiratory tract infection symptom severity in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* (2019) 38:564–8.
12. Jaimni V., Shasty BA, Madhiastha SP., Shetty GV, Acharya RV, Bekur R, Doddamani A. Association of Vitamin D Deficiency and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Pulm Med.* 2021; 2021: 5285841.2021 Jan 15. doi: 10.1155/2021/5285841
13. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct.* (2017) 47:77–84. doi: 10.1177/0049475516644141
14. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., et al. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. <https://www.intechopen.com/books/bronchitis/recurrent-respiratory-infections-in-children-definition-diagnostic-approach-treatment-and-prevention>. Published August 23, 2011.
15. Jolliffe DA, Greiller CL, Mein CA, Hoti M, Bakhsoliani E, Telcian AG, et al. Vitamin D receptor genotype influences risk of upper respiratory infection. *Br J Nutr.* (2018) 120:891–900. doi: 10.1017/S000711451800209X
16. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881–90. doi:10.1016/S2213-2600(17)30306-5
17. Larkin A. Vitamin D Deficiency and Acute Lower Respiratory Infections in Children Younger Than 5 Years: Identification and Treatment. Department Pharmacology Continuing Education. *Journal of Pediatric Health Care.* 2014, November 01, Vol.28, Issue 6, P572-582.
18. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT, et al. Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. *N Engl J Med.* (2020) 382:525–33. doi: 10.1056/NEJMoa1906137
19. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019 Jan;23(2):1-44. doi: 10.3310/hta23020.
20. Munns CF, Shaw N., Kiely M., et al., Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb; 101(2): 394–415.
21. Nelson textbook of Pediatrics. 2016, Edition 20 (2):2091.
22. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol.* (2016) 38:471–82. doi: 10.1007/s00281-016-0558-0

23. Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: a meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol.* (2018) 29:243–53. doi: 10.1111/pai.12876
24. Pecanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol.* (2019) 45:e20170431. doi: 10.1590/1806-3713/e20170431
25. Pfothenauer K.M., Shubrook J.H. – Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation. Recommendations. Evidence-Based Clinical Review. *The Journal of the American Osteopathic Association*, May 2017, Vol. 117, 301-305.
26. Rusinska A, Pludowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokol D, et al. Vitamin D Supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin d deficiency in poland-recommendations of the polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update. *Front Endocrinol.* (2018) 9:246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246
27. Schaad U B, Esposito S, Razi C H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide, *Arch Pediatr Infect Dis.* 2016 ; 4(1):e31039. *BMJ.* Published online February 15, 2017.
28. Telcian AG, Zdrengha MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* (2017) 137:93–101. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.004
29. The Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended Vitamin D Intake and Management of Low Vitamin D Status in Adolescents: A Position Statement of the Society for Adolescent Health and Medicine. *Journal of Adolescent Health* 52. 2013. 801e803
30. Vo P, Koppel C, Espinola JA, Mansbach JM, Celedon JC, Hasegawa K, et al. Vitamin D Status at the time of hospitalization for bronchiolitis and its association with disease severity. *J Pediatr.* (2018) 203:416–22.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.097
31. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. 11: CD008824.
32. Zdrengha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* (2017) 27:e1909. doi: 10.1002/rmv.1909

SUMMARY

VITAMIN D STATUS AMONG GEORGIAN CHILDREN WITH HIGH ACUTE RESPIRATORY MORBIDITY

Jachvadze M., Shanidze L., Gubelidze N., Gogberashvili K.

Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Academic Clinic, Georgia

Vitamin D deficiency has been identified as a common metabolic/endocrine abnormality. There aren't any published data about vitamin D plasma level in Georgian population. Present study was conducted to reveal vit D status among Georgian children with high acute respiratory morbidity. The prospective

observational study was performed by comparing serum vitamin D levels in children with recurrent respiratory infections (Upper respiratory infections, bronchiolitis, bronchitis, pneumonia) and healthy children in two cities of Georgia - Tbilisi and Rustavi. The 2 cohorts of 277 children at age from 3 months to 15 years were investigated. First cohort formed - 147 children with recurrent respiratory infections. 130 healthy children were included in control group (II cohort). One moment blood concentrations of 25-hydroxyvitamin D was determined in every study participant. The mean serum 25(OH) vitamin D level in the I age group with respiratory infections was 14.47±5.44 ng/ml and control group data were – 35.54ng/ml±8.66. In II age group with respiratory morbidity vit D level was 12.43±5.27 ng/ml and control group data were 27.71±18.29 ng/ml. In III age group mean serum 25(OH) vitamin D level was – 14.39±4.60ng/ml. Control group data – 28.31±12.59ng/ml. Comparison of serum 25(OH) vitamin D levels between the study groups (I cohort vs II cohort) revealed a statistically significant difference (p<0.05). In 14% of healthy adolescents from group III the vit D plasma level was <20 ng/ml (16±11.5 ng/ml). 25(OH)D deficiency in children was associated with high morbidity with respiratory infections. After 5 years of age most of the healthy children with the low respiratory morbidity in Georgian rural regions reveal Vit D insufficiency, especially in adolescent period.

Keywords: vit D status, children, adolescents, recurrent respiratory diseases.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D В КРОВИ ДЕТЕЙ С ВЫСОКОЙ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГРУЗИИ

Джачвадзе М.В., Шанидзе Л.Ш., Губелидзе Н.Г., Гогберашвили К.Я.

Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая академическая клиника им. Г. Жвания, Грузия

На сегодняшний день дефицит витамина D идентифицирован как распространенная метаболическая/эндокринная патология.

Цель исследования - определение статуса витамина D среди грузинских детей с высокой острой респираторной заболеваемостью.

Проспективное обсервационное исследование проведено путем сравнения уровней витамина D в сыворотке крови детей с рецидивирующими респираторными инфекциями (инфекции верхних дыхательных путей, бронхиолит, бронхит, пневмония) и здоровых детей в двух городах Грузии - Тбилиси и Рустави. 277 детей в возрасте от 3 месяцев до 15 лет были разделены на 2 группы: основная группа (n=147) дети с рецидивирующими респираторными инфекциями; контрольная группа (n=130) - здоровые дети. Основная группа с учетом возраста разделена на 3 подгруппы: I подгруппа (n=131) в возрасте от 3 месяцев до 5 лет; II подгруппа (n=100) в возрасте от 5 лет и 1 месяца до 10 лет и III подгруппа (n=46) - от 10 лет и 1 месяца до 15 лет. У детей определяли концентрацию 25-гидроксивитамина D в крови. Средний уровень витамина D 25(OH) в сыворотке крови у детей I возрастной группы с респираторными инфекциями составил 14,47±5,44 нг/мл, в контрольной

группе - $35,54 \pm 8,66$ нг/мл. Во II подгруппе с респираторной заболеваемостью уровень витамина D составил $12,43 \pm 5,27$ нг/мл, в контрольной группе - $27,71 \pm 18,29$ нг/мл; в III подгруппе - $14,39 \pm 4,60$ нг/мл, в контрольной группе - $28,31 \pm 12,59$ нг/мл. Сравнение уровней витамина D 25 (ОН) в сыворотке между

исследуемыми группами выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таким образом, низкий уровень 25 (ОН) D витамина у детей связан с острой заболеваемостью респираторными инфекциями.

რეზიუმე

სისხლში D ვიტამინის შემცველობა მაღალი რესპირატორული ავადობის შემთხვევებში საქართველოში მცხოვრებ ბავშვებში

მ. ჯაჭვიაძე, დ. შანიძე, ნ. გუბელიძე, ქ. გობერაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
გ. ჟვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა, საქართველო

D ვიტამინის დეფიციტი საკმაოდ გავრცელებული მეტაბოლურ/ენდოკრინული პათოლოგიაა მსოფლიოში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა D ვიტამინის დონისა და მაღალ რესპირატორულ ავადობას შორის კავშირის დადგენა საქართველოში მცხოვრებ ბავშვებში.

ჩატარებულია პროსპექტული კვლევა თბილისისა და რუსთავში მცხოვრებ 3 თვიდან 15 წლამდე ასაკის 277 ბავშვზე, ანამნეზში რეკურენტული რესპირატორული პათოლოგიით. სისხლში ერთჯერადად განისაზღვრა D ვიტამინის შემცველობა. მიღებული იყო ინფორმაცია ბავშვების დიეტის, ტუბუთი კვების ხანგრძლივობის, ალერგიის ოჯახური ანამნეზის, რესპირატორული

ავადობის შესახებ. მიღებული შედეგების მიხედვით, პირველ ასაკობრივ ჯგუფში რესპირატორული ავადობით D ვიტამინის კონცენტრაციამ სისხლში შეადგინა $14,47 \pm 5,44$ ნგ/მლ, მეორე ასაკობრივ ჯგუფში - $12,43 \pm 5,27$ ნგ/მლ, მესამე ასაკობრივ ჯგუფში კი - $14,39 \pm 4,60$ ნგ/მლ. საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებმა შეადგინა $35,54 \pm 8,66$ ნგ/მლ, $27,71 \pm 18,29$ ნგ/მლ და $28,31 \pm 12,59$ ნგ/მლ, შესაბამისად.

ამგვარად, ბავშვებში მაღალი რესპირატორული ავადობის შემთხვევაში სარწმუნოდ დაბალი იყო D ვიტამინის კონცენტრაცია სისხლში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICE INFECTIONS - PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE

^{1,2}Kuridze N., ²Rukhadze B., ²Bakashvili N., ^{1,2}Verulava T., ^{1,2}Aladashvili A.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, ²G. Chapidze Emergency Cardiology Center, Georgia

In recent decades, with the development of medicine, the implantation of cardiac electronic devices with various functions, such as pacemakers, cardioverter defibrillators (ICD), and cardiac resynchronization therapy devices (CRT) has been widely introduced. These cardiac implantable electronic devices (CIED) saved the lives of many patients and improved their quality of life. Despite confirming the benefits of these devices in many recent studies, complications, such as cardiac implantable electronic device-related infections occurred. When it comes to infection, the most effective strategy against it is to make prevention and properly assess the risk factors that may contribute to the development of the infection. Risk factors for CIED infection may be divided into three groups: patient-related, procedure-related, and device-related. Numerous studies have shown that the importance of various risk factors is different, which is often related to the patient's age and other comorbidities.

The patient-related risk factors include such conditions as end-stage renal disease, diabetes mellitus, heart failure, COPD, past CIED infection, malignant tumors, fever before implanta-

tion, use of corticosteroids or anticoagulants. One of the most important procedure-related risk factor is a hematoma, which is identified as a significant precondition for the development of CIED infection [13,19]. It should be noted, that early reoperation due to pocket hematoma or lead dislodgement significantly increases the risk of CIED infection [34]. Many scientists also pay attention to the duration of the procedure. Prolongation of the procedure increases the risk of infection [30]. As well the route of entry is a very important factor. The cephalic cutdown technique is the access of choice in terms of avoiding infectious complications. Due to various emergencies, temporary pacing is indicated prior to the procedure, although there is some evidence that temporary cardiac pacing has been shown to contribute to CIED infection [33]. Therefore, temporary pacing should be avoided as much as possible. Also, device pulse generator replacement/upgrade roughly increases the risk of CIED infection.

Regarding device-related factors, type of devices (CRT or ICD) and/or the numbers of leads (≥ 2) may be associated with increased risk of CIED infection [30]. Considering the above-

mentioned risk factors, it's obvious that preparing the patient before the procedure and the risk stratification is extremely important to avoid further complications.

The most effective treatment of cardiac implantable electronic device-related infections is prevention. An individual approach to each patient and an individual risk assessment are essential. Therefore, nowadays, a novel infection risk score, the PADIT score, is proposed for CIED recipients. The PADIT

score consists of 5 independent factors related to the patient's medical history and procedural details. However, the research has shown that the PACE DRAP score, which firstly was created, to assess the risk of significant bleeding complication after CIED implantations [40], was better able to identify patients at high risk of CIED infection than the PADIT score [39]. The criteria of PADIT and PACE DRAP score are shown in tables 1 and 2.

Table 1. PADIT score

PADIT SCORE		
Risk factor	Definition	Points
Prior procedures	No. of previous procedures 1	+1
	≥2	+4
Age	<60 years	+2
	60–69 years	+1
Depressed eGFR <30 mL/min/1.73 m ²	Renal insufficiency	+1
Immunocompromised	Receiving therapy that suppresses resistance to infection (e.g., immunosuppression, high-dose steroids) or having a disease that suppresses resistance to infection (e.g., leukemia, HIV infection)	+3
Procedure type	ICD	+2
	CRT	+4
	Revision/upgrade	+5

Scoring fewer than four (4) points: A patient is deemed at the lowest risk for infection.

Scoring between five (5) and six (6) points: A patient is deemed at moderate to intermediate risk.

Scoring seven (7) or above: A patient is deemed at a high risk of developing a serious infection

Table 2. PACE DRAP score

PACE DRAP SCORE		
Risk factor	Definition	Points
Prosthesis	Biological/mechanical valvular prosthesis	+2
Arterial hypertension uncontrolled (+ using VKA)	Blood pressure ≥160/100 mmHg (+ using VKA independently of the INR level)	+2
Cancer	Any malignancy diagnosed or treated within the past 5 years	+2
Elderly	Age ≥75 years	+2
Device type	CRT/ICD	+2
Renal failure	eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	+1
Antiplatelets	Clopidogrel	+2
	Ticagrelor	+3
Procedure type	System upgrade	+2

Score of 6 is identified as the cutoff point for high risk of significant bleeding complication with a sensitivity of 88.24% and a specificity of 87.23%

It is important that if there is a significant risk of infection, such as fever or other reliable signs of active infection, delay of implantation should be considered until a patient has been afebrile for at least 24h [20] or until the other signs of active infection have resolved.

Although anticoagulants increase the risk of developing a hematoma after the procedure, in patients who are at high risk for thromboembolic events and are on warfarin therapy, continuing anticoagulation is recommended. In patients with CHA₂DS₂-VASc Score<4, it is better to hold anticoagulation before the procedure and restart when the bleeding risk is reduced. As for heparin, a “bridging” is no longer recommended [2,12,36]. The use of P2Y₁₂ inhibitors is associated with a significantly increased risk for bleeding and if it is possible, they should be

discontinued for 5-10 days before the intervention, especially if they are combined with oral anticoagulation [24]. Besides these factors, it is very important that the electrophysiology laboratory, where the procedure is performed, meets the international sterilization standards. All staff must be adequately trained for developing appropriate skills, by which they will be able to follow all the rules for sterilization, to manage the patient, before and during the procedure, as well in the postoperative period. It significantly reduces the incidence of infection. Besides, one of the most important aspects of an operating room setting is a strict limitation to room traffic. As for pre-procedure antibiotic therapy, their use for prophylactic purposes is associated with lower infection rates [8,10] and is the standard of care. Preventive use of systemic antibiotics reduces the risk of procedure-re-

lated infections by 70% [33]. *Staphylococcus aureus* is the most common cause of CIED infections, because of this, antibiotics should cover it. According to randomized trials i.v flucloxacillin (1-2g) and cefazolin (1-2g) are used as antibiotic therapy [8,10,22]. They should be injected 1 hour before the procedure. In case of allergy to these antibiotics, Vancomycin (15mg/kg i.v over 1hour) may be used 90-120 min prior to the procedure. Due to several considerations, alcoholic 2% chlorhexidine has demonstrated superiority to povidone-iodine for skin preparation before surgery [9], but no randomized data exist about it. Alongside the skin disinfection, changing gloves before handling the generator and the routine use of double gloving may be favorable. The risk of infection is also reduced by smaller incisions, strict control of hemostasis during implantation, and adequate wound closure. Recently, an antibacterial mesh envelope is accessible, in which the device is placed during the procedure. The WRAP-IT trial has demonstrated that in high-risk patients (undergoing pocket or lead revision, pulse generator replacement, system upgrade, or initial CRT implantation) without a higher incidence of complications, the envelope significantly reduces CIED infection [45]. Although the fibrous capsule, that forms after cardiac device implantation inhibits the body's natural immune defense mechanism and the local effect of antibiotics, however during reimplantation, excision of this fibrous tissue is not recommended as it significantly increases the risk of bleeding and hematoma [25]. For wound closure, various types of material can be used, such as an absorbable or non-absorbable suture. No data are indicating which type of material is preferable to use. Many operators prefer non-braided monofilament sutures for skin closure as they are less susceptible to bacterial adhesion. Noteworthy, that closure in layers reduces wound tension and minimizes the risk of dehiscence and infection.

Post-surgical wound care is also an important issue. It's recommended to use pressure dressing for the first 24h. Also, patients should be advised to avoid soaking the wound, until it's entirely healed. Some physicians use i.v and/or oral administration of postoperative antibiotic therapy [46]. The recent PADIT trial about the use of antibiotic has shown, that the local use of antibiotic or antiseptic has no benefits [22]. It is also well-known that early re-intervention dramatically increases the risk of infection [20,33,38]. Some operator considers, that delay re-intervention by weeks (e.g. for lead repositioning) can significantly reduce the risk of infection. Because it is only some operator's point of view, further research is still needed to assess if that decision is effective. Post-procedure pocket hematoma is the important precondition for the development of infection. In case of its existence, it is not recommended to take a sample of pocket material for diagnosis or treatment purposes, because of the high risk of pocket infection [13,20]. Evacuation of hematoma may be performed only in the presence of acute pain, which is not manageable, or if there is a risk of wound dehiscence. The exact and proper diagnosis is crucial for the early detection of CEID infection.

A superficial incisional infection should be differentiated from a pocket infection [5,21]. Pocket infection is only limited to the pulse generator pocket, which is associated with local signs of inflammation, such as mild to severe erythema, warmth, and fluctuation. Deformation of the pocket and skin erosion is one of the common signs of local infection. In some cases, CIED systemic infection and infective endocarditis (IE) may be presented without any signs of local infection. As well non-specific symptoms can appear, like fever, chills, and night sweats. Pulmonary and pleural embolisms are serious complications of CIED infection. The laboratory data, like CRP and PCT tests, are an im-

portant tool for diagnosis, especially in case of pocket infection [7,28]. According to current data, major and minor diagnostic criteria are provided by the European Heart Rhythm Association (Table 3) for the diagnosis of CIED infection or associated infective endocarditis (Table 4) [3].

In case of CIED infection, identification of the causative microorganisms is crucial for effective antibiotic therapy. For these three sets of blood, cultures should be taken (at least 30 min in between). In order to identify lead vegetations and assess valvular involvement in case of diagnosed CIED infection or even suspected one, transthoracic and transesophageal echocardiography is recommended [16]. A chest X-ray is mandatory for all patients with suspected CIED infection. In complex cases, some complementary tools, such as Fluorine-18 fludeoxyglucose ([18F]FDG) positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning and radiolabelled leucocyte (WBC) scintigraphy may be performed for the diagnosis of CIED infections and related complications. Additionally, in selected patients, contrast-enhanced CT combined with PET may be useful as well.

The most important step after the diagnosis of CEID infection is the proper management. In case of a confirmed diagnosis of CIED infection complete removal of all parts of the system and intravenous hardware, including the device and all leads (active, abandoned, epicardial, and lead fragments) as well as vascular ports or permanent hemodialysis catheter is recommended [27,32]. This approach applies to both local and systemic infectious complications [23]. In patients with infective endocarditis without a confirmed diagnosis of the CIED system complete CIED removal is definitely indicated [18]. After device removal complete excision of the fibrotic capsule and all non-absorbable suture material and subsequent wound irrigation with sterile normal saline solution is crucial. During 48-72h after the removal of infected CIED blood culture should be taken. As well, during an extraction procedure, distal and proximal lead fragments, lead vegetation if present and pocket tissue should be sent for culture [17].

According to recent studies, antibiotic therapy without device removal is associated with an increased risk in 30-day mortality [26]. Appropriate timing plays an important role after the diagnosis of CIED infection, because delayed removal increases the risk of life-threatening complications. Also noteworthy, that systemic infection is a major predictor for increased all-cause mortality.

In case of confirmed diagnosis of a newly implanted (≤ 1 year) cardiac device, percutaneous transvenous extraction techniques are the methods of the first choice, since open surgical approaches are followed by the high risk of complications [31,37]. If some vegetations appear during the transvenous extraction procedure, in that case, its size should be taken into account. In the presence of lead vegetations with a diameter of more than 10mm, transvenous extraction procedures are as well preferred. But if the size of lead vegetations is more than 20mm, an open surgical extraction may be considered [16,23]. Complete CIED removal is indicated as a first-line treatment in bacterial and fungal infection when no other identifiable source for recurrence or continued infection is found. [27,29,47,48,49] Patients with superficial wound infections should not undergo device and lead removal, only oral antibiotic therapy during 7-10 days is preferable because in such patient's superficial infections are confined to the skin and the subcutaneous tissue, without involvement of any parts of the CIED system [1]. After complete CIED removal and lead extraction, long-term appropriate antibiotic therapy is pivotal.

Table 3. The Novel 2019 International CIED Infection Criteria

Major criteria	
Microbiology	<p>A. Blood cultures positive for typical microorganisms found in CIED infection and/or IE (Coagulase-negative staphylococci, S. aureus)</p> <p>B. Microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:</p> <p>a. Viridans streptococci, Streptococcus gallolyticus (S. bovis), HACEK group, S. aureus; or</p> <p>b. Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus</p> <p>C. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:</p> <p>a. ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart; or</p> <p>b. All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (first and last samples drawn ≥ 1 h apart); or</p> <p>c. Single positive blood culture for Coxiella burnetii or phase I IgG antibody titre $>1:800$</p>
Imaging positive for CIED Infections and/or IE	<p>D. Echocardiogram (including intracardiac echocardiography) positive for:</p> <p>a. CIED infection:</p> <p>i. Clinical pocket/generator infection</p> <p>ii. Lead-vegetation</p> <p>b. Valve IE</p> <p>i. Vegetations</p> <p>ii. Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula</p> <p>iii. Valvular perforation or aneurysm</p> <p>iv. New partial dehiscence of prosthetic valve</p> <p>E. Fluorine-18 fludeoxyglucose [^{18}F]FDG PET/CT (caution should be taken in case of recent implants) or radiolabelled WBC SPECT/CT detection of abnormal activity at pocket/generator site, along leads, or at valve site</p> <p>F. Definite paravalvular leakage by cardiac CT</p>
Minor criteria	
<p>a. Predisposition such as predisposing heart condition (e.g. new onset tricuspid valve regurgitation) or injection drug use</p> <p>b. Fever (temperature $>38_{\text{C}}$)</p> <p>c. Vascular phenomena (including those detected only by imaging): major arterial emboli, septic pulmonary embolisms, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions</p> <p>d. Microbiological evidence: positive blood culture which does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE or pocket culture or leads culture (extracted by non-infected pocket)</p>	

Table 4. Recommendations for diagnosis of CIED infections and/or infective endocarditis according to the Novel 2019 International CIED Infection Criteria

Definite CIED/IE	presence of either 2 major criteria or 1 major + 3 minor criteria
Possible CIED/IE	presence of either 1 major + 1 minor criteria or 3 minor criteria
Rejected CIED/IE	patients who did not meet the aforementioned criteria for IE

According to several studies, therapeutic strategies, including the specific combination of antibiotic therapy is recommended, which is summarized in Table 5 and 6 [1,3,16,23,38].

Table 5. Therapeutic strategies for patients with CIED infections

CIED infection therapy				
Type of infection	1. Superficial incisional infection	2. Definite CID infection		
		2.1. Isolated pocket infection (negative blood culture)	2.2 Systemic infection	
			2.2.1 Without vegetation on leads or valves \pm pocket infection	2.2.2 CIED endocarditis with vegetation on leads and/or valves \pm embolism
Therapeutic strategy	Antibiotic therapy 7-10 days	Removal/Extraction + Antibiotic therapy 10-14 days	Removal/Extraction + Antibiotic therapy 4 weeks (2 weeks if negative blood culture)	Removal/Extraction + Antibiotic therapy 4-6 weeks + oral antibiotic therapy FU if indicated by secondary infectious focus

Table 6. International consensus recommendations for antibiotic therapy including long-term suppressive therapy

Superficial incisional infection	
Empirical treatment: Oral antibiotic treatment covering <i>S. aureus</i> Flucloxacillin oral (amoxicillin-clavulanate is an alternative) If high MRSA prevalence: Trimethoprim-sulfamethoxazole, Clindamycin, Doxycycline, Linezolid To be adjusted after culture result. Duration: 7–10 days	Flucloxacillin p.o. 1 g every 6–8h (amoxicillin-clavulanate standard dose)
Isolated pocket infection (negative blood cultures)	
Empirical treatment: Directed at methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (CoNS) and <i>S. aureus</i> : Vancomycin (Daptomycin is an alternative)	Vancomycin: 30–60 mg/kg/d i.v. in 2–3 doses (Daptomycin 8–10 mg/kg i.v. od)
If systemic symptoms: For additional Gram-negative coverage, combine with 3rd generation Cephalosporin (or a broader beta-lactam antibiotic) or Gentamicin	Vancomycin: 30–60 mg/kg/d i.v. in 2–3 doses (Daptomycin 8–10 mg/kg i.v. od) +/- Cephalosporin: standard dose Gentamicin 5–7 mg/kg i.v. od
To be adjusted after culture result If sensitive staphylococcus: Flucloxacillin (1st generation cephalosporin as an alternative). Partial oral treatment is often used. Duration post-extraction: 10–14 days	Flucloxacillin: 8 g/d i.v. in 4 doses or (1st generation cephalosporin standard dose)
Systemic infections without vegetation on leads or valves 6 pocket infection	
Empirical treatment: (directed at methicillin-resistant staphylococci and Gram-negative bacteria): Vancomycin (Daptomycin is an alternative) + 3rd generation Cephalosporin (or a broader beta-lactam antibiotic) or Gentamicin	Vancomycin: 30–60 mg/kg/d i.v. in 2–3 doses (Daptomycin 8–10 mg/kg od) + Cephalosporin: standard dose i.v. or Gentamicin 5–7 mg/kg i.v. odb
To be adjusted after culture result If sensitive staphylococcus: Flucloxacillin i.v. (1st generation cephalosporin i.v. as an alternative). Duration post-extraction: 4 weeks (2 weeks if negative blood culture, see text)	Flucloxacillin i.v. dosages as above. (1st generation cephalosporin standard dose i.v.)
Systemic infections: CIED endocarditis with vegetation on leads and/or valves±embolism	
Empirical treatment: Vancomycin (Daptomycin is an alternative) + 3rd generation Cephalosporin (or a broader beta-lactam antibiotic) or Gentamicin	Vancomycin; 30–60 mg/kg/d i.v. in 2–3 doses (Daptomycin 8–10 mg/kg od) + Cephalosporin; standard dose or Gentamicin 5–7 mg/kg i.v. odb
Adjust to culture result according to ESC endocarditis guidelines 2015	
If prosthetic valve and staphylococcal infection: Rifampicin to be added after 5–7 days	Rifampicin: 900–1200 mg/day orally (or i.v.) in 2 doses
Duration for native valve infective endocarditis: 4 weeks post extraction, for prosthetic valve endocarditis: (4–) 6 weeks, for isolated lead vegetation: 2 weeks therapy after extraction may be sufficient (in total 4 weeks) except for <i>S. aureus</i> infection	
Bacteraemia in a CIED patient without signs of pocket infection or echocardiographic evidence of lead or valve involvement	
According to pathogen specific treatment guidelines	
Attempted salvage therapy and long-term suppressive therapy	
I.v. antibiotics as in prosthetic valve endocarditis for 4–6 weeks Stop antibiotic therapy under close follow-up or continue individualized long-term suppressive oral therapy.	

In case of CIED infection, after the device extraction appropriate timing and the indication for reimplantation should be assessed individually [14,42]. Reimplantation should be delayed or even postponed until signs and symptoms have resolved and/or also blood cultures are negative for at least 72 h after extraction [11,42,44]. The contralateral side, the femoral vein or epicardially, is preferable for the access of replacement device [6,42,50]. Implantations of leadless pacemakers and subcutaneous ICD should be considered as an alternative during CIED infection. For prognosis and outcomes, cardiac implantable elec-

tronic device infection has an in-hospital or 30-day mortality of 5–8% [4,35,41] including mortality from lead extraction and sepsis. For patients who do not have complete removal of hardware, particularly because of considering too frail, in-hospital mortality is significantly high, as well over the months following discharge [15,43].

It's obvious that CIED implantation mostly has a positive impact on patients' quality of life, however, according to the above-mentioned information, CIED infections can negatively alter the quality of life and in some cases even worse it. Conse-

quently, patients should be selected very carefully for implantation, and also all the safety rules and requirements must be strictly followed to prevent CIED infection.

As a conclusion, it's worth to be mentioned that despite the development of medical technologies and improved methods of treatment, CIED infections still remain as a major problematic issue. Preventive strategies, early diagnosis, and proper treatment are key goals in modern cardiology. It is important both in terms of maintaining the health condition of each patient and quality of life, as well as in terms of financial expenses. Despite the problems described in the article, due to the rapid development of medicine and the introduction of advanced methods of prevention or treatment, there exists a strong optimism that the risk of infection will be minimized and CIED implantation can significantly improve the quality of life in every case.

REFERENCES

1. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB et al. American Heart Association Rheumatic Fever Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; Council on Cardiovascular Disease in Young; Council on Cardiovascular, Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Interdisciplinary Council on Quality of Care; American Heart Association. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. // *Circulation* 2010;121:458–77.
2. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. // *N Engl J Med* 2013;368:2084–93.
3. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*. 2020 Apr 1;22(4):515-549. doi: 10.1093/europace/euz246. PMID: 31702000; PMCID: PMC7132545.
4. Boersma L, Burke MC, Neuzil P, Lambiase P, Friehling T, Theuns DA et al. Infection and mortality after implantation of a subcutaneous ICD after transvenous ICD extraction. // *Heart Rhythm* 2016;13:157–64.
5. Bongiorni MG, Burri H, Deharo JC, Starck C, Kennergren C, Saghy L, Group ESD et al. 2018 EHRA expert consensus statement on lead extraction: recommendations on definitions, endpoints, research trial design, and data collection requirements for clinical scientific studies and registries: endorsed by APHRS/HRS/LAHRS. // *Europace* 2018;20:1217–17.
6. Bongiorni MG, Della Tommasina V, Barletta V, Di Cori A, Rogani S, Viani S et al. Feasibility and long-term effectiveness of a non-apical Micra pacemaker implantation in a referral centre for lead extraction. // *Europace* 2019;21: 114–20.
7. Cornelissen CG, Frechen DA, Schreiner K, Marx N, Krüger S. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis. *BMC Infect Dis* 2013;13:272.
8. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. // *Circulation* 1998;97:1796–801.
9. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. // *N Engl J Med* 2010;362:18–26.
10. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejão T, Uipe D, Pedrosa AA et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. // *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:29–34.
11. Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I et al. European Heart Rhythm Association. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. // *Europace* 2012;14:124–34.
12. Du L, Zhang Y, Wang W, Hou Y. Perioperative anticoagulation management in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing cardiac devices implantation: a meta-analysis. // *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1573–86.
13. Essebag V, Verma A, Healey JS, Krahn AD, Kalfon E, Coutu B et al.; BRUISE CONTROL Investigators. Clinically significant pocket hematoma increases longterm risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION study. // *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1300–08.
14. Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M, Yesenosky GA, Saari CS, Vrabel MJ et al. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. // *J Am Coll Cardiol* 2010;55:886–94.
15. Greenspon AJ, Eby EL, Petrilla AA, Sohail MR. Treatment patterns, costs, and mortality among Medicare beneficiaries with CIED infection. // *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:495–503.
16. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F 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 Heart J* 2015;36:3075–3128.
17. Harrison JL, Prendergast BD, Sandoe JA. Guidelines for the diagnosis, management and prevention of implantable cardiac electronic device infection. // *Heart* 2015;101:250–2.
18. Huang X-M, Fu H-X, Zhong L, Cao J, Asirvatham SJ, Baddour LM et al. Outcomes of transvenous lead extraction for cardiovascular implantable electronic device infections in patients with prosthetic heart valves. // *Circulation* 2016; 9:e004188.
19. Joy PS, Kumar G, Poole JE, London B, Olshansky B. Cardiac implantable electronic device infections: who is at greatest risk? // *Heart Rhythm* 2017;14:839–45.
20. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverterdefibrillators: results of a large prospective study. // *Circulation* 2007;116:1349–55.
21. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S et al. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. // *Heart* 2004;90:882–6.
22. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P et al. Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial: the PADIT trial. // *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3098–109.
23. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI,

- Birgersdotter-Green UM, Carrillo R et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. // *Heart Rhythm* 2017;14:e503–51.
24. Kutinsky IB, Jarandilla R, Jewett M, Haines DE. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era. // *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3: 312–18.
25. Lakkireddy D, Pillarisetti J, Atkins D, Biria M, Reddy M, Murray C et al. Impact of pocket revision on the rate of infection and other complications in patients requiring pocket manipulation for generator replacement and/or lead replacement or revision (make it clean): a prospective randomized study. // *Heart Rhythm* 2015;12:950–6.
26. Le KY, Sohail MR, Friedman PA, Uslan DZ, Cha SS, Hayes DL et al. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. // *Heart Rhythm* 2011;8:1678–85.
27. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, Lee S, Ghigo J-M, Almirante B et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. // *Lancet Infect Dis* 2014;14:146–59.
28. Lennerz C, Vrazic H, Haller B, Braun S, Petzold T, Ott I et al. Biomarker-based diagnosis of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator pocket infections: a prospective, multicentre, case-control evaluation. // *PLoS One* 2017;12:e0172384.
29. Maskarinec SA, Thaden JT, Cyr DD, Ruffin F, Souli M, Fowler VG. The risk of cardiac device-related infection in bacteremic patients is species specific: results of a 12-year prospective cohort. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx132.
30. Olsen T, Jørgensen OD, Nielsen JC, Thøgersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982–2018). // *Eur Heart J* 2019;40:1862–69.
31. Patel D, Khan F, Shah H, Bhattacharya S, Adelstein E, Saba S. Cardiac implantable electronic device lead extraction in patients with underlying infection using open thoracotomy or percutaneous techniques. // *Cardiol J* 2015;22:68–74.
32. Peacock JE, Stafford JM, Le K, Sohail MR, Baddour LM, Prutkin JM et al. Attempted salvage of infected cardiovascular implantable electronic devices: are there clinical factors that predict success? *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41: 524–31.
33. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. // *Europace* 2015;17:767–77.
34. Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, Curtis JP, Al-Khatib SM, Aggarwal S et al. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the national cardiovascular data registry. // *Circulation* 2014;130:1037–43.
35. Rizwan Sohail M, Henrikson CA, Jo Braid-Forbes M, Forbes KF, Lerner DJ. Increased long-term mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. // *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:231–9.
36. Robinson M, Healey JS, Eikelboom J, Schulman SAM, Morillo CA, Nair GM et al. Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators. // *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:378–2.
37. Rusanov A, Spotnitz HM. A 15-year experience with permanent pacemaker and defibrillator lead and patch extractions. // *Ann Thorac Surg* 2010;89:44–50.
38. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). // *J Antimicrob Chemother* 2015;70:325–59.
39. Sławek-Szmyt, S., Araszkievicz, A., Grygier, M., Szmyt, K., Chmielewska-Michalak, L., Seniuk, W., Waśniewski, M., Smukowski, T., Lesiak, M., Mitkowski, P., 2020. Predictors of Long-Term Infections After Cardiac Implantable Electronic Device Surgery — Utility of Novel PADIT and PACE DRAP Scores — // *Circulation Journal*. doi:10.1253/circ. cj-20-0305
40. Sławek-Szmyt, S., Araszkievicz, A., Grygier, M., Szmyt, K., Seniuk, W., Waśniewski, M., Smukowski, T., Chmielewska-Michalak, L., Lesiak, M., Mitkowski, P., 2020. PACE DRAP: a simple score for predicting significant bleeding complications after cardiac implantable electronic device surgery. // *Polish Archives of Internal Medicine*. doi:10.20452/pamw.15180
41. Sohail MR, Henrikson CA, Braid-Forbes MJ, Forbes KF, Lerner DJ. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections. // *Arch Intern Med* 2011;171:1821–8.
42. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. // *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851–59.
43. Tan EM, DeSimone DC, Sohail MR, Baddour LM, Wilson WR, Steckelberg JM et al. Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic device infection managed with chronic antibiotic suppression. // *Clin Infect Dis* 2017;64:1516–21.
44. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. // *Heart Rhythm* 2010;7:1043–7.
45. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. // *N Engl J Med* 2019;380:1895–905.
46. Traykov V, Bongiorni MG, Boriani G, Burri H, Costa R, Dagnes N et al. Clinical practice and implementation of guidelines for the prevention, diagnosis and management of cardiac implantable electronic device infections; results of a worldwide survey under the auspices of the European Heart Rhythm Association. // *Europace* 2019;21:1270–1279.
47. Uslan DZ, Sohail MR, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM et al. Frequency of permanent pacemaker or implantable cardioverterdefibrillator infection in patients with Gram-negative bacteremia. // *Clin Infect Dis* 2006;43:731–6.
48. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. // *Arch Intern Med* 2007;167:669–75.
49. Viola GM, Awan LL, Darouiche RO. Nonstaphylococcal infections of cardiac implantable electronic devices. // *Circulation* 2010;121:2085–91.
50. Zucchelli G, Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E, Solarino G, Fabiani I et al. Cardiac resynchronization therapy after coronary sinus lead extraction: feasibility and mid-term outcome of transvenous reimplantation in a tertiary referral centre. // *Europace* 2012;14:515–21.

SUMMARY

CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICE INFECTIONS - PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE

^{1,2}Kuridze N., ³Rukhadze B., ³Bakashvili N., ^{1,2}Verulava T.,
^{1,2}Aladashvili A.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, ²G. Chapidze
Emergency Cardiology Center, Georgia

For several decades, highly refined cardiac implantable electronic devices (CIED) are used to prevent and manage various types of cardiac pathology, which have saved the lives of many patients. Cardiac implantable electronic devices help maintain and improve the quality of life by regulating the heart rate, terminating life-threatening arrhythmias, and improving systolic function, including pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy devices. Regardless of the benefits received after its implantation, in some cases, serious complication has appeared, such as CIED infections, associated with severe morbidity, mortality, financial expenses and changes in the quality of life. Exactly, in this article will be addressed the issues of prevention, diagnosis, and treatment of this condition, which will help specialists to properly assess the problem and to find a way to effectively solve it.

Keywords: Cardiac implantable electronic device, cardiac pacemaker, implantable cardioverter defibrillator, resynchronization therapy device, CIED infection.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИЯ ИМПЛАТИРУЕМЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ КАРДИОУСТРОЙСТВ - ЕЕ ПРЕВЕНЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

^{1,2}Куридзе Н.Н., ²Рухадзе Б.Т., ²Бакашвили Н.Н.,
^{1,2}Верулава Т.Н., ^{1,2}Аладашвили А.В.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; ²Центр неотложной кардиологии им. акад. Г. Чапидзе, Грузия

Уже несколько десятилетий для лечения и превенции различных типов кардиологических проблем используются кардиостимуляторы, которые регулируют частоту сердечных сокращений, купируют угрожающие жизни виды аритмий

и улучшают систолическую функцию. Однако во время имплантации данных устройств весьма часто выявляется инфицирование электрических кардиостимуляторов, которые связаны с заболеваемостью, смертностью, финансовыми затратами и изменением качества жизни.

В данной статье затронуты вопросы превенции, диагностики и лечения инфицирования электрических кардиостимуляторов, которые помогут специалистам правильно оценить и найти наиболее эффективные пути решения вышеуказанной проблемы.

რეზიუმე

იმპლანტირებადი ელექტრული კარდიომოწობილობების ინფექცია - მისი პრევენცია, დიაგნოსტიკა, მკურნალობა და გავლენა ცხოვრების ხარისხზე

^{1,2}ნ. კურიძე, ²ბ. რუხაძე, ²ნ. ბაკაშვილი, ^{1,2}თ. ვერულავა,
^{1,2}ა. ალადაშვილი

¹ი.ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²აკად. გ. ჩაპიძის სახ. გადაუდებელი კარდიოლოგიის ცენტრი, საქართველო

რამდენიმე ათწლეულია სხვადასხვა ტიპის კარდიოლოგიური პათოლოგიის პრევენციისა და მკურნალობისთვის გამოიყენება მეტად დახვეწილი ელექტრული კარდიომოწობილობები, რომლებმაც მრავალი პაციენტის სიცოცხლე გადაარჩინა ან მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა მათი ცხოვრების ხარისხი. იმპლანტირებადი ელექტრული კარდიომოწობილობების, რომლებიც გულისცემის სიხშირის რეგულირებით, სიცოცხლისთვის საშიში სხვადასხვა არითმიის კუპირებით და გულის სისტოლური ფუნქციის გაუმჯობესებით ხელს უწყობენ სიცოცხლის შენარჩუნებას და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას, მიეკუთვნება კარდიოსტიმულატორი, კარდიოვერტერ-დეფიბრილატორი და რესინქრონიზატორი. აღნიშნული მოწობილობების იმპლანტაციისას მიღებული სარგებლის მიუხედავად, ზოგიერთ შემთხვევაში თავი იჩინა ისეთმა გართულებამ, როგორცაა იმპლანტირებადი ელექტრული კარდიომოწობილობების ინფექცია, რაც დაკავშირებულია ავადობასთან, სიკვდილობასთან, ფინანსურ დანახარჯებთან და ცხოვრების ხარისხის ცვლილებასთან. სტატიაში განხილულია ამ მდგომარეობის პრევენციის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საკითხები, რაც დაეხმარება დარგის სპეციალისტებს აღნიშნული პრობლემის სწორად შეფასებასა და მისი ეფექტურად გადაჭრის გზების ძიებაში.

PREVALENCE OF IRON DEFICIENCY AND ANEMIA IN PATIENTS ADMITTED TO HOSPITAL WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Iosebashvili D., ¹Petriashvili Sh., ²Lolashvili N., ¹Petriashvili A., ²Mamatsashvili I.

¹Aleksandre Aladashvili Clinic; ²Tbilisi State Medical University Georgia

Anemia and iron deficiency (ID) are important and common comorbidities that often coexist in patients with heart failure (HF). Both conditions, together or independently, are associated with poor clinical status and worse outcomes. Whether anemia and iron deficiency are just markers of heart failure severity or whether they mediate heart failure progression and outcomes and therefore should be treated is not entirely clear. The prevalence of anemia in patients with HF (defined as hemoglobin <13 g/dL in men and <12 g/dL in women) is ≈30% in stable and ≈50% in hospitalized patients [1,4,10]. It has been acknowledged that iron plays an important role in oxygen transport, as well as in cell growth and proliferation. In recent years, more insight has been gained into iron physiology and the regulation of cellular iron homeostasis [2] Iron deficiency occurs, for example, when the dietary intake is inadequate, during times of digestive blood loss or menstrual periods or during states that excessively increase iron requirements, particularly during childhood growth or pregnancy. However, in patients with chronic illnesses, iron may become unable to be immobilized as a consequence of chronic inflammation, thus leading to functional iron deficiency. Many studies have shown that iron deficiency is very common in patients with heart failure (HF), and its prevalence increases with increasing New York Heart Association class [5,7,8]. Approximately half of all patients with HF have either absolute iron deficiency or functional iron deficiency defined as transferrin saturation <20% and serum ferritin 100–300 µg/L, and this finding is only partly associated with the presence of anemia. Indeed, many HF patients present with iron deficiency, many with anemia and some of these with both [3,11].

The aim of our research was to study prevalence and clinical impact of ID and anemia in HF patients admitted to the cardiology department of our hospital.

Material and methods. We studied 133 patients with HF who have been admitted to hospital since September 2019: 78 (58.6%) patient had ID(latent iron deficiency), 55 (42.4%) with HF and without ID were included in the control group. All patients aged 18 years and older were eligible, provided a left ventricular ejection fraction of 45% or less was documented on echocardiography during the enrolment visit and signs and symptoms of chronic heart failure were present. All patients gave written informed consent. Exclusion criteria were coronary interventions of any kind within the past 6 months and planned coronary interventions, evidence of acute or chronic infectious or inflammatory conditions from routine laboratory assessment, malignant disease or gastric or duodenal ulcer with or without active bleeding.

Patient baseline assessment included a standardized HF history regarding HF etiology (classified as ischemic or non-ischemic) and co-morbidities. All patients underwent a standardized clinical evaluation, including physical examination, determination of NYHA class, determination of body weight. Blood samples were drawn from an antecubital vein in the morning for the assessment of a full blood count and clinical chemistry, includ-

ing parameters of iron metabolism - serum ferritin and kidney function (creatinine).

Renal dysfunction was diagnosed if the glomerular filtration rate (eGFR) was below 60 ml/min/1.73 m², diabetes mellitus, if patients reported a history of diabetes or were on anti-diabetic drugs, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), if patients were on anti-obstructive pharmacotherapy or reported that COPD had been previously diagnosed. Anemia was defined according to World Health Organization criteria as hemoglobin level <120 g/l in women and <130 g/l in men. ID was defined as serum ferritin <100 µg/l. Assessment of exercise capacity was performed by a 6-min walk test. Exercise capacity was categorized as reduced, if patients performed below the median walking distance during 6-min walk test.

Continuous variables are given as means with standard deviations. Non-normally distributed variables (serum ferritin, serum creatinine, serum C-reactive protein) were log-transformed to achieve normal distribution before analysis. Student's t test was used to test for between-group differences. P values of <0.05 were considered statistically significant.

Results and discussion. Baseline characteristics are given in Table 1.

As can be seen from the Table, ID was present in 78(58.6%) patients. None of the patients had a history of iron supplementation of any kind. Most patients in both groups are men, patients with ID were elderly, with mean age of 75.2±8.2 and 68.1±7.1 in group without ID. There was no significant difference between body weight in groups. In both groups, most patients had arterial hypertension: 59 (75%) and 42(76%) respectively. More patients with ID had diabetes mellitus: 26(33.3%) and 14 (25.5%) respectively. HF etiology was predominantly ischemic in both groups: 49 (62.8%) and 34 (61.8%) respectively. The NYHA distribution was 9% and 16.4% for NYHA class II, 74.4% and 69.1% for class III, and 16.7 and 27.3% for class IV. So, most patients were with NYHA class III (74.4% and 69.1% respectively). But patients with ID had significantly low LVEF: 38.1±6.9 and 42.7±4.3.

No differences were recorded for body weight, diastolic blood pressure, platelets, eGFR or serum creatinine (all $p>0.05$). No such differences were found regarding hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.

70 (52.6%) patients from 133 presented with anemia. None of the patients had received blood transfusion for the treatment of anemia. Patients with anemia were more likely to have concomitant ID than non-anemic patients ($p<0.05$), and anemia and ID were concomitantly present in 52 (74.3%) of the patients, Table 2.

There was a highly significant association between hemoglobin and serum ferritin in patients with ID, but in patients without ID, this association was only of borderline significance ($p=0.03$). No corresponding associations were noted between hemoglobin, C-reactive protein, or serum creatine after splitting the data set into patients with vs. without ID. The presence of anemia, ID, or both was associated with significantly higher NYHA class.

Table 1. Baseline characteristics of HF patients with ID versus without ID

Characteristics	Patients with ID N=78	Patients without ID N=55	P
Age (years)	75.2±8.2	68.1±7.1	<0.05
Male gender (%)	55	58	
Body weight (kg)	83.8±8.1	81.1±7.8	0.16
Heart rate (min)	77.6±7.5	74.6±7.3	<0.05
Systolic BP (mmHg)	126±17.4	131±19.2	<0.05
Diastolic BP (mmHg)	71.1±7.2	71.6±7.2	0.16
Hypertension (%)	59 (75%)	42(76%)	0.16
Renal dysfunction (%)	32 (41%)	11 (20%)	<0.05
COPD (%)	13 (16.7%)	9(16.4%)	0.16
Diabetes mellitus (%)	26(33.3%)	14 (25.5%)	<0.05
Ischemic etiology (%)	49 (62.8%)	34 (61.8%)	0.26
NYHA class II	7 (9%)	9 (16.4%)	<0.05
NYHA class III	58 (74.4%)	31 (69.1%)	<0.05
NYHA class IV	13 (16.7%)	15 (27.3%)	0.16
LVEF (%)	38.1±6.9	42.7±4.3	<0.05
Anemia (%)	61 (78.2%)	9 (16.4%)	<0.05
Hemoglobin (g/l)	107.8±5.8	132±3.6	<0.05
Platelets (10 ³ /L)	280.5±50.4	291.1±24.7	0.13
Iron (μmol/L)	2.98±1.1	12.8±5.3	<0.05
Serum ferritin (μg/l)	68.4±11.8	297±12.6	<0.05
Serum creatinine (μmol/L)	104.4±26.5	102.8±17.7	0.1
eGFR (ml/min 1.73m ²)	56.9±5.2	58.2±7.1	0.1
CRP (mg/dl)	4.5±1.2	4.2±0.9	<0.05

Table 2. Clinical characteristics in patients with anemia or without it

Characteristics	Patients with anemia n=70	Patients without anemia n=63	P
ID	52 (74.3%)	26 (25.7%)	P<0.05
NYHA III	58 (82.9%)	31 (49.2%)	P<0.05
NYHA IV	17 (24.3%)	11 (17.5%)	P<0.05
Creatinine	103.6±11.4	103.1±10.2	P>0.05
CRP	4.1±1.3	4.08±1.1	P>0.05

Table 3. 6-min walk distance

Characteristics	Distance - m	% of expected distance for healthy persons
Anemia	205.3±5.2*	41.2±2.4*
No anemic	224.7±7.1*	54.6±3.1*
NYHA II	223.6±6.2*	53.5±4.2*
NYHA III	181.2±5.9*	39.3±1.4*
Men	231.2±2.6*	44.5±3.2*
Women	194.6±3.1*	38.2±1.9*
eGFR<60 ml/min	218.9±7.2*	50.2±0.8*
eGFR>60 ml/min	188.7±3.5*	40.3±3.2*
LVEF <40	195.6±4.6*	41.4±3.3*
LVEF >40	182.3±5.5*	38.8±2.0*

*P<0.05

A total 77 (57.9%) underwent 6-min walk test: 52 patients with ID and 25 – without ID. (Table 3).

In both groups was decreased average distance walked and percentage of expected distance for healthy persons.

We found that gender, NYHA class, LVEF, the presence of anemia, eGFR all predicted lower exercise capacity.

Prevalence and possible consequences of ID complicating HF have more recently been attracting increasing attention. Among more than 500 ambulatory patients with stable HF, Jankowska et al. found an ID rate of 32 and 57% in anemic and non-anemic subjects, respectively [6]. Schou et al. using the same cut-off criteria as Jankowska et al. to define ID, found among Danish outpatients with characteristics similar to our study (25% female, NYHA III-IV, mean LVEF 32%) an ID prevalence of 45% and thus very comparable to our findings [9]. Our findings regarding ID prevalence are thus in accordance with published data from several clinical cohorts. Our results also correspond to a recent report from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) [9]. Remarkably, and also in line with our observations, exercise capacity decreased in parallel to decreasing hemoglobin levels in SICA-HF. Furthermore, exercise capacity proved significantly lower in 19% of the patients who presented with both, anemia and ID, compared with those with either ID or anemia.

Conclusion. Our study demonstrated high prevalence of both anemia and ID in patients with chronic heart failure. Despite high prevalence, ID was previously unknown in patients. Given the clinical relevance, treatability, and independent association with reduced exercise capacity, ID should be defined in patients with chronic heart failure.

REFERENCES

1. Guglin M., Darbinian N.. Relationship of hemoglobin and hematocrit to systolic function in advanced heart failure. *Cardiology*, 2012, 122:187-194.
2. Ebner N., von Haehling S.. Iron deficiency in heart failure: a practical guide. *Nutrients*, 2013, 5:3730–9.
3. Ebner N., von Haehling S.. Why is Iron Deficiency Recognised as an Important Comorbidity in Heart Failure? *Cardiac Failure Review*, 2019 Nov, 5(3): 173–175.
4. Frigy A., Fogaras Z., Kocsis I. et al. The prevalence and significance of anemia in patients hospitalized with acute heart failure. *F1000 research*, 2016, 5: 1006.
5. González-Costello J., Comín-Colet J., Lupón J. et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disorders*, 2018, 18:206.
6. Jankowska EA., Rozentryt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2010, 31:1872–1880.
7. Jankowska EA., von Haehling S., Anker SD. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *European Heart Journal*, 2013, 34:816-829.
8. Klip IT., Comin-Colet J., Voors AA. et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*, 2013, 165:575–82.
9. Schou M., Bosselmann H., Gaborit F. et al. Iron deficiency: prevalence and relation to cardiovascular biomarkers in heart failure outpatients. *International Journal of Cardiology*. 2015, 195:143–148.
10. von Haehling S., Gremmler U., Krumm M. et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clinical Research in Cardiology*, 2017, Volume 106, 436–443.
11. Yamauchi T., Sakata Y., Takada T. et al. Prognostic impact of anemia in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal*, September 2015, Vol. 79, 1984-93.

SUMMARY

PREVALENCE OF IRON DEFICIENCY AND ANEMIA IN PATIENTS ADMITTED TO HOSPITAL WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Iosebashvili D., ¹Petriashvili Sh., ²Lolashvili N.,
¹Petriashvili A., ²Mamatsashvili I.

¹Aleksandre Aladashvili Clinic; ²Tbilisi State Medical University Georgia

Anemia and iron deficiency (ID) are important and common comorbidities that often coexist in patients with heart failure (HF). Both conditions, together or independently, are associated with poor clinical status and worse outcomes. The aim of our research was to study prevalence and clinical impact of ID and anemia in HF patients attending cardiology department of our hospital.

We studied 133 patients with HF who have been admitted to hospital since September 2019: 78 (58.6%) patient had ID, 55 (42.4%) with HF and without ID were included in the control group. Patient baseline assessment included a standardized HF history regarding HF etiology (classified as ischemic or non-ischemic) and co-morbidities. All patients underwent a standardized clinical evaluation, including physical examination, determination of NYHA class. Blood samples were drawn for the assessment of a full blood count and clinical chemistry, including iron and serum ferritin and kidney function (creatinine). Assessment of exercise capacity was performed by a 6-min walk test. ID was present in 78(58.6%) patients. 70(52.6%) patients from 133 presented with anemia. Most patients in both groups are men, patients with ID were elderly, in both groups, most patients had arterial hypertension, more patients with ID had diabetes mellitus, HF etiology was predominantly ischemic in both groups, most patients were with NYHA class III, patients with ID had significantly low LVEF. No differences were recorded for body weight, diastolic blood pressure, platelets, eGFR or serum creatinine, no such differences were found regarding hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. There was a highly significant association between hemoglobin and serum ferritin in patients with ID, but in patients without ID, this association was only of borderline significance. The presence of anemia, ID, or both was associated with significantly higher NYHA class. We found that gender, NYHA class, LVEF, the presence of anemia, eGFR all predicted lower exercise capacity.

Keywords: Iron deficiency, Anemia, Exercise capacity, Heart failure, Prevalence.

РЕЗЮМЕ

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Иосебашвили Д.Т., ¹Петриашвили Ш.Г.,

²Лолашвили Н.О., ¹Петриашвили А.Ш.,

²Мамацашвили И.О.

¹Клиника Александра Аладашвили; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Анемия и дефицит железа (ДЖ) - значимые и распространенные коморбидности, которые часто сосуществуют у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Оба состояния вместе или по отдельности связаны с плохим клиническим статусом и неблагоприятным исходом.

Целью исследования явилось определение распространенности и клинического воздействия дефицита железа и анемии у пациентов с сердечной недостаточностью.

Наблюдались 133 пациента с СН, которые находились в клинике с сентября 2019 г.: у 78 (58,6%) пациентов отмечался ДЖ, 55 (42,4%) пациентов с СН, без дефицита железа составили контрольную группу. Базовая оценка пациентов включала стандартизованную историю сердечной недостаточности относительно этиологии, классифицируемой как ишемическая или неишемическая, и сопутствующих заболеваний. Все пациенты прошли стандартизованную клиническую оценку, включая физическое обследование, определение функционального класса по NYHA. Для оценки общего анализа крови и биохимии, в том числе железа, ферритина и функции почек (креатинин) забирали образцы крови. Оценка толерантности к физической нагрузке проводилась посредством теста 6-минутной ходьбы. ДЖ отмечался у 78 (58,6%) пациентов. Из 133 пациентов у 70 (52,6%) выявлена анемия. Большинство пациентов в обеих группах были мужчины, имели артериальную гипертензию и сахарный диабет, этиология СН в обеих группах была преимущественно ишемической. 89 пациентов имели СН III функционального класса по NYHA. Пациенты с ДЖ имели значительно низкую фракцию выброса левого желудочка (LVEF). Различий по массе тела, диастолическому кровяному давлению, тромбоцитам, eGFR или креатинину сыворотки не зарегистрировано. Существует весьма значительная связь между показателями гемоглобина и ферритина сыворотки крови у пациентов с ДЖ, однако у пациентов без ДЖ эта связь имела только пограничное значение. Анемия,

ДЖ или оба ассоциируются со значительно более высоким классом NYHA. Авторами выявлено, что пол, класс NYHA, LVEF, наличие анемии, eGFR прогнозируют более низкую толерантность к физической нагрузке.

რეზიუმე

რკინის დეფიციტის და ანემიის სისშირე გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში

¹დ.იოსებაშვილი, ¹შ.პეტრიაშვილი, ²ნ.ლოლაშვილი, ¹ა.პეტრიაშვილი, ²ი.მამაცაშვილი

¹ალექსანდრე ალადაშვილის სახ. კლინიკა; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ანემია და რკინის დეფიციტი მნიშვნელოვან თანმხლებ პათოლოგიას წარმოადგენს გულის უკმარისობით პაციენტებში. ორივე ერთად ან ცალ-ცალკე ასოცირებულია კლინიკური მდგომარეობის გაუარესებასთან და დაავადების ცუდ გამოსავალთან.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რკინის დეფიციტის და ანემიის სისშირის შესწავლა გულის ქრონიკული უკმარისობით ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტებში. გამოკვლეულია 133 პაციენტი გულის უკმარისობით: 78 (58,6%) აღენიშნებოდა რკინის დეფიციტი, 55 (42,4%) პაციენტმა რკინის დეფიციტის გარეშე შეადგინა საკონტროლო ჯგუფი. პაციენტებს ჩატარდათ კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევები, დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობა განისაზღვრა 6-წუთიანი სიარულის ტესტით. რკინის დეფიციტი აღენიშნა 78 (58,6%) პაციენტს, ანემია – 70 (52,6%). პაციენტთა უმრავლესობა იყო მამაკაცი, რკინის დეფიციტის მქონე პაციენტები უფრო ასაკოვანი იყვნენ და უფრო ხშირი იყო მათში შაქრიანი დიაბეტი და გულის უკმარისობის III ფუნქციური კლასი, უფრო დაბალი მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია. რკინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში სარწმუნოდ დაბალი იყო ჰემოგლობინის და ფერიტინის დონე, ხოლო ანემიასთან ამ მახვეუბლების კავშირის სარწმუნოობა უფრო დაბალი იყო. რკინის დეფიციტი და ანემია ერთად და ცალ-ცალკე სარწმუნოდ ასოცირდებოდა გულის უკმარისობის მაღალ ფუნქციურ კლასთან. კვლევამ გამოავლინა პაციენტთა სქესის, გულის უკმარისობის ფუნქციური კლასის, ანემიის, eGFR კავშირი ფიზიკური დატვირთვის მიმართ დაბალ ტოლერანტობასთან.

CORRELATION BETWEEN THE LEVELS OF ADIPOSE-DERIVED HORMONE AND CARDIOMETABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBESITY

Goncharuk O., Matyukha L.

P. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The WHO declared obesity to be a global pandemic in 2014. The worldwide number of overweight individuals makes up 2.1 billion, which is about 30% of the total population. This tendency keeps on rising. More than 3 million people die yearly from obesity. Since 1975, the incidence of obesity has tripled in all parts of the world [1]. Countries with advanced economies, such as the United States and the United Kingdom, are considered to have the highest obesity levels, but still they are ranked 12th and 36th by obesity rates, with 36.2% and 27.8%, respectively. Actually, obesity is the most typical for island countries – Samoa, Tokelau – nearly 74%, Nauru – 61% and the Cook Islands – 55.9%. Countries that almost don't face the problem of obesity are India (3.9%), Bangladesh (3.6%) and Vietnam (2.1%). Ukraine is ranked 76th among 210 countries by obesity rates – about 24.1% of the population have this condition and almost 38% are overweight [2,3]. The discovery concerning endocrine functions of adipose tissue has led to the interest in studying its role in the development of cardiovascular and metabolic diseases. It is known currently that adipose tissue not only responds to afferent signals originating from the autonomic and central nervous system, but also secretes itself factors having crucial endocrine functions. Examples may include leptin, adiponectin, ghrelin, resistin and other cytokines - tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin-6 (IL-6), complement cascade components, plasminogen activator inhibitor-1, proteins of the renin-angiotensin system (I and II), cytochrome P450 and others. Adipose tissue plays a significant part in the metabolism of steroid, sex hormones and stress-responsive glucocorticoids (cortisol and cortisone), secretes enzymes essential for activation, interconversion and inactivation [4-9]. It is also a known fact that adipocytes have numerous receptors, responsible for their sensitivity to humoral factors, enabling adipose tissue to interact with endocrine, cardiovascular, immune and nervous systems. Before the discovery of leptin, the research involving mice, holding recessive mutations linked to obesity (ob) and diabetes (db), predicted the existence of a circulating endocrine hormone capable of transmitting information relating to energy sufficiency of fat depots from periphery to the CNS. These predictions were later verified by the discovery of the leptin-encoding gene (Lepob) in 1994 [10-12].

Leptin (from the Greek *leptos* – thin) is a 16-kDa polypeptide containing 167 amino acids with a structural configuration similar to cytokines. Leptin has anorexigenic effects, metabolic costs and controls carbohydrate and fat metabolism [13-14]. A correlation between leptin levels and values in systolic dysfunction and heart failure has also been proved [15-16]. The matter of a correlation between the hormone leptin and the values of morphometry, anthropometry, lipid, purine, calcium profiles and other metabolic indicators in patients with hypertension and obesity remains under-explored.

The aim of our study was to analyze the relationship between leptin levels and morphometric, anthropometric, biochemical parameters in patients with hypertension and obesity and in group with healthy individuals.

Material and methods. The research was conducted within the period between 2017 and 2019 at the clinical bases belong-

ing to the Department of Family Medicine and Outpatient Care Shupyk National Healthcare University of Ukraine. The main group was comprised of 64 individuals with hypertension and obesity/excess weight aged 25-63. Patients diagnosed with stage I-II hypertension, BP over 140/80 mmHg or lower, in case of chronic usage of antihypertensive drug, BMI over 24.9, waist circumference of 80 cm and higher in women and 94 cm and higher in men. The control group was comprised of 21 relatively healthy individuals (7 men and 24 women) with the BMI of 18-24.9 kg/m. All patients observed were comparable by age with predominance of women. Essential hypertension was verified in accordance with the guidelines by the Ukrainian Association of Cardiology [17]. Obesity was diagnosed according to the WHO classification [18]. All patients underwent an in-depth clinical, anthropometric, morphometric and lab examination, including blood pressure, height, weight and waist circumference, as well as the detection of fasting glucose, total cholesterol, HDL, LDL and VLDL levels, atherogenic index, uric acid, serum hormone leptin and ionized calcium (Ca²⁺) levels and body fat percentage measured by a bioimpedanceometry (BIM) method. A BIM test was performed using a body composition analyzer – OMRON Body Composition Monitor BF212 (Japan), 2012. Measurements were taken while standing, barefoot, pre-treating a surface with ethanol 96%, preliminarily bringing height, sex and age parameters into the program. The accuracy of measuring the body fat percentage was up to 0.1% [19]. The firmware measured the percentage of adipose tissue and weight. To characterize a body weight a body mass index (BMI) was used, calculated by the formula: BMI (kg/m²) = body weight (kg)/height (m)². A body weight was considered normal in case of a BMI < 25.0 kg/m², excess – from 25.0 to 29.9 kg/m², I degree obesity – from 30.0 to 34.9 kg/m², II degree obesity – from 35.0 to 39.9 kg/m², III degree obesity > 40.0 kg/m². The type of adipose tissue distribution was determined according to a waist circumference (WC). A WC measurement > 94 cm in men and > 80 cm in women was considered the distinctive feature of abdominal obesity [20]. A waist circumference was measured using a standardized medical tape measure supposed to identify the risk for metabolic syndrome by the WHO, and height – by means of a floor-mounted stadiometer RP-2000. A biochemical analysis was conducted using Olympus Aubso automated analyzer (France). The criteria for non-inclusion of patients in the study were patients with stage III hypertension, stable and unstable angina, previous myocardial infarction, pre-existing cerebrovascular accident, ejection fraction lower than 50%, systemic infections, pregnancy, insulin-dependent diabetes, renal failure, decompensated cirrhosis (elevation of transaminases to more than 3 times, total bilirubin – more than 2 times), thyroid gland hyper- and hypofunction, cancer. The study was carried out in accordance with the national norm of bioethics and statements of Helsinki declaration (1975, version of 2013) for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data. The study was approved by the Bioethics Committee for Experimental and Clinical Research Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. All patient signed an informed consent to participate in the study.

Statistical data analysis was performed using SPSS Statistics ver. 23.0.0 and StatPlus ver.7.3.3.0. The results base and data preparation for mathematical processing were performed in MS Excel 2007. A database check, when it comes to patient distribution, was performed using the Kolmogorov-Smirnov test and the Shapiro-Wilk W-test. The probability of a difference between comparison groups was identified using the Mann-Whitney U test for non-parametric statistics and the Student t-test for parametric ones. A correlation between parameters was estimated using the Pearson's correlation coefficient. A correlation between parameters was analyzed using a multivariate multiple regression model. Multiple regression analysis was used to analyze a correlation between the dependent variable of plasma leptin and body fat mass (BFM), BMI, age, SBP, DBP, cholesterol, TG, HDL, LDL, VLDL, atherogenic index, uric acid, ionized calcium, glucose, glycated Hb, as independent variables. The acknowledged probability of error $p < 0.05$ with the confidence interval (CI) of 95%, $p < 0.01$ with a CI accounting for 99% were considered significant for all calculations.

Results and discussion. In accordance with the findings the majority of those examined in both groups were made up by women – 65.6% (aged 40.25 ± 17.53) in the core group and 63.6% among controls (aged 37.5 ± 7.14). The average weight in the core group with obesity and hypertension was 34.1% higher than in the group consisting of healthy individuals (88.62 ± 21.01 kg – core group, 58.35 ± 16.02 kg - control group). Anthropometric and lab findings are represented in the Table 1.

A negative correlation between ionized calcium levels and age ($r = -0.26$ $p = 0.007$), uric acid ($r = -0.28$ $p = 0.004$), positive correlation with HDL ($r = 0.29$ $p = 0.003$) were detected in a correlation

analysis in the core group, a negative correlation between ionized calcium and body fat mass turned out to be weak ($r = -0.21$ $p = 0.03$). A weak positive correlation between uric acid levels and age ($r = 0.25$ $p = 0.009$), triglycerides ($r = 0.28$ $p = 0.004$), VLDL ($r = 0.28$ $p = 0.004$) and atherogenic index ($r = 0.35$ $p = 0.0002$) was obtained; negative – between uric acid levels and HDL ($r = -0.49$ $p = 0.002$). A strong positive correlation between glucose levels and SBP ($r = 0.34$ $p = 0.0004$), weak positive correlation between glucose and leptin ($r = 0.21$ $p = 0.03$), glycated hemoglobin and SBP ($r = 0.29$ $p = 0.003$), between glucose levels and age ($r = 0.23$ $p = 0.01$) and weak negative between glucose measurements and HDL ($r = 0.23$ $p = 0.02$), glycated Hb and VLDL ($r = -0.3$ $p = 0.001$) were obtained when it came to metabolism. A weak negative correlation was found between glycated hemoglobin and leptin ($r = -0.21$ $p = 0.03$), however, a strong one – between glycated hemoglobin and glucose ($r = 0.85$ $p = 0.000001$). A strong positive correlation between a BMI value and a waist circumference ($r = 0.92$ $p = 0.00001$), body weight ($r = 0.88$ $p = 0.000001$) and BFM ($r = 0.65$ $p = 0.000001$) was also detected. A strong positive correlation was also reported between BFM and a body weight, BFM and a waist circumference ($r = 0.47$, $r = 0.57$ $p < 0.05$). A strong positive correlation was detected between a waist circumference and a patient's weight ($r = 0.7$ $p = 0.00001$). A weak positive correlation was recognized between SBP and a waist circumference ($r = 0.24$ $p = 0.01$), no correlation was found between SBP and age ($r = 0.02$ $p = 0.03$). A strong positive correlation was found between the levels of DBP and SBP ($r = 0.8$ $p = 0.00001$), moderate positive between DBP and a waist circumference ($r = 0.45$ $p = 0.001$), weak positive – between DBP and weight ($r = 0.36$ $p = 0.0001$) and BFM ($r = 0.26$ $p = 0.008$). A strong positive correlation between LDL and cholesterol ($r = 0.7$ $p = 0.00001$), VLDL

Table 1. Clinical, morphometric, anthropometric and lab values in the group of healthy individuals and patients with hypertension and obesity/excess weight

Parameters	Patients with hypertension and obesity/ excess weight (n=64)	Group of healthy individuals (n=21)
Men, n (%)	22 (34.38)	7 (34.33)
Women, n (%)	42 (65.63)	14 (66.67)
SBP, mmHg	$151.88 \pm 13.52^*$	120.47 ± 0.47
DBP, mmHg	$101.47 \pm 5.72^*$	80.47 ± 0.47
Weight, kg	$88.62 \pm 21.01^*$	58.35 ± 16.02
BMI	$32.13 \pm 6.97^*$	21.14 ± 2.83
BFM, %	$40.57 \pm 8.52^*$	29.3 ± 1.73
Waist circumference, cm	$109.33 \pm 18.82^*$	69.75 ± 6.84
Glucose, mmol/L	4.6 ± 0.7	4.0 ± 0.11
Total cholesterol, mmol/L	$5.6 \pm 1.01^{**}$	4.67 ± 0.84
Triglycerides, mmol/L	$1.41 \pm 0.8^*$	0.78 ± 0.5
HDL, mmol/L	$1.45 \pm 0.3^{**}$	1.73 ± 0.1
LDL, mmol/L	$3.5 \pm 0.95^*$	3.6 ± 0.32
VLDL, mmol/L	$0.64 \pm 0.36^*$	0.34 ± 0.03
Atherogenic index	$3.97 \pm 0.89^*$	2.49 ± 0.2
Uric acid, $\mu\text{mol/L}$	$288.23 \pm 74.04^{***}$	164.42 ± 84.48
Ionized calcium, mmol/L	$1.13 \pm 0.5^*$	1.844 ± 0.94
Leptin, ng/ml	$14.47 \pm 10.1^{***}$	4.2 ± 1.76

notes: * - The difference between groups is significant at the significance level $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

and triglycerides ($r=0.9$ $p=0.000001$) was detected when it came to lipid metabolism. A weak negative correlation – between cholesterol and body weight ($r=-0.36$ $p=0.0002$), weak positive – between cholesterol and age ($r=0.25$ $p=0.009$), cholesterol and BMI ($r=0.27$ $p=0.006$); as well as a moderate correlation – between HDL and triglycerides ($r=-0.4$ $p=0.00004$).

A strong positive correlation in the group with hypertension and obesity between plasma leptin levels and total cholesterol ($r=0.40$, $p=0.00004$), strong negative correlation between leptin and HDL ($r=-0.43$, $p=0.0005$), uric acid ($r=0.32$ $p=0.00092$) and ionized calcium levels ($r=-0.35$ $p=0.00027$) were traced in accordance with the resulting data of a correlation analysis, although correlations observed between leptin and age ($r=0.22$ $p=0.02$), leptin and glycated hemoglobin ($r=-0.21$ $p=0.03$) were weak. A correlation analysis between the level of the hormone leptin and lab markers is represented in the Table 2.

When analyzing measurements in the group of healthy individuals, the following correlations were observed: a strong positive correlation between BMI, waist circumference and BFM ($r=0.85$, $r=0.86$, $p<0.05$), between age and a waist circumference $r=0.67$

($p=0.001$), BFM $r=0.7$ ($p=0.005$), BMI $r=0.95$ ($p<0.05$). Hormone leptin levels in the group of healthy individuals correlated with a waist circumference ($r=0.78$, $p=0.005$), BFM, BMI and age ($r=0.92$, $r=0.94$, $r=0.81$, $p<0.05$), consequently, a strong positive correlation of leptin was also observed with uric acid levels ($r=0.94$) and ionized calcium ($r=0.91$) at $p<0.05$, while a strong negative – between leptin and HDL ($r=-0.76$, $p=0.00008$).

Based on the results, we can state the high importance of an adipose-derived hormones – leptin and obesity factor in the development of atherosclerotic, metabolic complications, and disorders of calcium and purine metabolism, resulting in negative impact on the duration and quality of patient's life.

In order to further analyze and determine the intensity of the effect of leptin measurements on risks for cardiometabolic complications we conducted a regression analysis using a linear regression between hormone leptin levels, clinical, lab, anthropometric and morphometric indicators. Variables that had significant association with leptin in univariate analysis were entered in multivariable analysis. The results are represented in the Table 3, 4, 5.

Table 2. Pearson's correlation coefficients for lab parameters

Parameters	Pearson's correlation coefficient
Age**	0.22
Total cholesterol***	0.40
HDL***	-0.43
LDL – **	0.4
Uric acid ***	0.32
Ionized Ca ²⁺ ***	0.35

notes: * A correlation is significant at $p<0.05$; ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

Table 3. Multiple linear regression analysis involving hormone leptin^a levels and clinical parameters

	Beta-coefficient	Standard error	Upper limit 95% CI	Lower limit 95% CI	T-statistics	P
Waist circumference	-0,11	0,12	-0,32	0,18	-0,54	0,58
BFM	-0,23**	0,11	-0,51	-0,07	-2,61	0,01**
BMI	0,21	0,36	-0,37	1,07	0,95	0,34
Age	0,12	0,07	-0,02	0,25	1,67	0,09
SBP	0,03	0,09	-0,17	0,21	0,24	0,8
DBP	-0,02	0,17	-0,37	0,32	-0,15	0,87
Cholesterol	-0,04	1,06	-2,58	1,65	-0,43	0,66
Triglycerides	75,54**	151,63	691,18	1 294,47	6,54	0,04**
HDL	-1,25***	10,01	-63,97	-24,14	-4,4	0,00003***
LDL	0,46	3,79	-2,32	12,77	1,37	0,17
VLDL	-75,44*	333,34	-2 839,66	-1 513,41	-6,52	0,05*
Atherogenic index	-1,11**	5,33	-23,80	-2,56	-2,46	0,01**
Uric acid	0,03	0,01	-0,01	0,02	0,42	0,67
Ionized calcium	-0,48***	1,63	-12,77	-6,27	-5,83	0,001***
Glucose	-0,03	2,08	-4,61	3,68	-0,22	0,82
Glycated Hb	-0,21	1,21	-4,28	0,55	-1,53	0,12

notes: ^a - Dependent variable: leptin; * - coefficient significant at $p<0.05$; ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$

Table 4. Correlation coefficients of the hormone leptin and the clinical indicators studied: BFM, BMI, age, SBP, DBP, cholesterol, TG, HDL, LDL, VLDL, atherogenic index, uric acid, ionized calcium, glucose, glycated Hb

R	R squared	Adjusted R squared	Predicted R squared
0,83	0,70	0,64	0,55

Table 5. Model validity indicators

	d.f.	SS (sum of squares)	MS	F	P
Regression	16	7 028.54	439.28	12.11	0.000002
Residual	48	2 974.18	36.27		
Total	64	10 002.73			

notes: SS – sum of squares, DF – degrees of freedom, F – F statistics (F criterion)

Taking into consideration this regression model, we are getting 6 indicators with a significant effect on hormone leptin levels at the error level $p < 0.05$, namely such indicators as BFM ($\beta = -0.23$, $p = 0.01$), TG ($\beta = 75.54$, $p = 0.04$), HDL ($\beta = -1.25$, $p = 0.00003$), VLDL ($\beta = -75.44$, $p = 0.05$), atherogenic index ($\beta = -1.11$, $p = 0.01$) and ionized calcium levels ($\beta = -0.48$, $p = 0.001$), the level of triglycerides ($\beta = 75.54$, $p = 0.04$) and VLDL ($\beta = -75.44$, $p = 0.05$) had the strongest effect on hormone leptin levels.

A regression coefficient R equal to 0.83 in multiple regression, obtained as a result of the study, is indicative of a high significance of the model we have got. The value of the R squared is close to 1, thus this model is adequate. Results of the calculations revealed that 70% of the effect, in the dependence model involving plasma levels of the hormone leptin and independent variables, accounts for the factors we have considered, and another 30% – for another factors (Table 4).

The F-value ($F = 12.11$) in the Table V indicates that this model properly explains the overall variance of the dependent variable of the hormone leptin from the other morphometric, anthropometric, as well as clinical and lab parameters ($p = 0.000002$) evaluated.

The result indicates that hormone leptin levels are highly likely to be predetermined by factorial causes, chosen in the study.

Conclusions.

1. Obesity is a significant social, economic and medical problem which is rapidly spreading.
2. The study indicated the levels of leptin, uric acid, triglycerides, total cholesterol, SBP, DBP and waist circumference to be statistically and significantly higher in patients with excess weight/obesity and hypertension than in healthy individuals ($p < 0.05$).
3. Leptin levels predominantly correlated with total cholesterol ($r = 0.40$, $p = 0.00004$), HDL ($r = -0.43$, $p = 0.0005$) and LDL ($r = 0.4$, $p = 0.0005$), uric acid ($r = 0.32$, $p = 0.00092$), ionized calcium levels ($r = -0.35$, $p = 0.00027$), and least of all correlated with age ($r = 0.22$, $p = 0.02$).
4. In accordance with a multiple regression analysis, 6 indicators have the most significant effect on hormone leptin levels, namely BFM ($\beta = -0.23$, $p = 0.01$), TG ($\beta = 75.54$, $p = 0.04$), HDL ($\beta = -1.25$, $p = 0.00003$), VLDL ($\beta = -75.44$, $p = 0.05$), atherogenic index ($\beta = -1.11$, $p = 0.01$), ionized calcium levels ($\beta = -0.48$, $p = 0.001$), while the strongest effect on hormone leptin levels was provided by the level of triglycerides ($\beta = 75.54$, $p = 0.04$) and VLDL ($\beta = -75.44$, $p = 0.05$).
5. Using a linear regression approach it was identified that the level of the hormone leptin, with 70% probability, is predetermined by factorial variables received in the study.
6. The study provided evidence of the strong correlation between hormone leptin levels and specific morphometric, anthropometric, as well as clinical and lab parameters, which may indicate its critical role in bringing cardiometabolic risk and stimulates further research and detection of brand new risk factors and parameters that may affect it.

REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. // *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377–1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054.
2. WHO. Obesity and overweight [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Feb 02]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. ProCon.org. Global Obesity Levels [Internet]. [updated 2020 Mar 27; cited 2021 Feb 02]. Available from: <https://obesity.procon.org/global-obesity-levels/>
4. Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1- a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. // *Endocrinology*. 2001Apr;142(4):1371–1376. doi: 10.1210/endo.142.4.8114.
5. Belanger C, Luu-The V, Dupont P et al. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. // *Horm Metab Res*. 2002 Nov-Dec;34(11-12):737–745. doi: 10.1055/s-2002-38265.
6. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2548–2556. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
7. Ambrosova TN, Kovaleva ON, Ashcheulova TV. Narusheniia uglevodnogo obmena i aktivnosti faktora nekroza opukholi α u patsientov s arterialnoi gipertenziei assotsirovannoi s ozhireniem [Carbohydrates metabolism and tumor necrosis factor α activity disorders in patients with obesity-associated arterial hypertension]. // *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2009;(3):34–38.
8. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. // *Obesity facts*. Jun 2017; 10(3), 207-215. Doi: 10.1159/000471488.
9. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). // *Circulation*. 2001 Dec 18;104(25):3052–3056. doi: 10.1161/hc5001.101061.
10. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. // *Diabetologia*. 1973 Aug;9(4):294–298. doi: 10.1007/BF01221857.
11. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. // *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425–432. doi: 10.1038/372425a0.
12. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. // *Cell*. 1995 Dec 29;83(7):1263–1271. doi: 10.1016/0092-8674(95)90151-5.
13. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. // *European journal of preventive cardiology*, 2016 Jun; 23(9), 956-966. doi: 10.1177/2047487315623884.
14. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascu-

- lar diseases and type 2 diabetes mellitus. // Acta Pharmacologica Sinica, 2018 Jun; 39(7), 1176-1188. Doi: 10.1038/aps.2018.40
15. Imerbtham T, Thitiwuthikiat P, Jongjitwimol J et al. Leptin levels are associated with subclinical cardiac dysfunction in obese adolescents. // Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Mar 27;13:925–933. doi: 10.2147/DMSO.S245048.
16. Grigoras A, Amalinei C, Balan RA et al. Perivascular adipose tissue in cardiovascular diseases-an update. // Anatol J Cardiol. 2019 Nov;22(5):219–231. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.91380.
17. Arterialna hipertenzia. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (2012 rik) [Hypertension. Renovated and Adapted Evidence-based Guideline (2012)]. Hypertension. 2012;(1):96–152. (UA)
18. Bilovol OM, Kovalova OM, Popova SS et al. Ozhyrinnia v praktysi kardioloha ta endokrynoloha [Obesity in the practice of cardiologist and endocrinologist]. Ternopil: TDMU; Ukrmedknyha; 2009. 618 p. (UA)
19. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaia IG et al. Bioimpedance analysis of human body composition. M.: Nauka; 2009. 390, [1] p.
20. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation; 2008 Dec 8-11; Geneva [Internet]. Geneva; 2011 [cited 2021 Feb 02]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN THE LEVELS OF ADIPOSE-DERIVED HORMONE AND CARDIOMETABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBESITY

Goncharuk O., Matyukha L.

P. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim - to analyze the relationship between leptin levels and morphometric, anthropometric, biochemical parameters in patients with hypertension and obesity and in healthy individuals.

The study included 64 patients with obesity and hypertension and 21 healthy individuals. The groups were comparable in age and gender. Leptin was determined by enzyme immunoassay method. Data are presented as mean values and the error of the mean ($M \pm m$). Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

It was found out a strong positive correlation in the group with hypertension and obesity between plasma leptin levels and total cholesterol ($r=0.40$, $p=0.00004$), strong negative correlation between leptin and HDL ($r=-0,43$, $p=0.0005$), uric acid ($r=0.32$, $p=0.00092$) and ionized calcium levels ($r=-0.35$, $p=0.00027$). Leptin levels in the group of healthy individuals correlated with a waist circumference ($r=0.78$, $p=0.005$), BFM, BMI and age ($r=0.92$, $r=0.94$, $r=0.81$, $p < 0,05$), uric acid levels ($r=0.94$) and ionized calcium ($r=0.91$) at $p < 0.05$.

The present study provides evidence that BFM, TG, HDL, VLDL, atherogenic index, ionized calcium levels and uric acid have a significant impact on serum leptin in patients with hypertension and obesity.

Keywords: leptin, obesity, hypertension, body fat mass.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ УРОВНЕМ ЖИРНО-ПРОИЗВОДНОГО ГОРМОНА И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Гончарук О.Ю., Матюхина Л.Ф.

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

Цель исследования - анализ взаимосвязей между уровнем сыровоточного лептина и морфометрическими, антропометрическими, биохимическими показателями у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением и у здоровых лиц.

В исследование включены 64 пациента с ожирением и артериальной гипертензией (основная группа) и 21 относительно здоровый пациент (контрольная группа). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Лептин определяли иммуноферментным методом. Данные представлены как средние значения и ошибка среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

У пациентов основной группы обнаружена сильная положительная корреляционная связь между уровнем лептина в плазме и общим холестерином ($r=0,40$, $p=0,00004$), сильная отрицательная корреляция между лептином и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) ($r=-0,43$, $p=0,0005$), мочевой кислотой ($r=0,32$, $p=0,00092$) и уровнем ионизированного кальция ($r=-0,35$, $p=0,00027$). Уровень лептина в группе здоровых лиц коррелировал с окружностью талии ($r=0,78$, $p=0,005$), жировой массой тела (ЖМТ), индексом массы тела и возрастом ($r=0,92$, $r=0,94$, $r=0,81$, $p < 0,05$), а также мочевой кислотой ($r=0,94$) и уровнем ионизированного кальция ($r=0,91$) при $p < 0,05$.

Результатами проведенного исследования доказано, что ЖМТ, тиреоглобулин, ЛПВП, липопротеины очень высокой плотности, индекс атерогенности, уровни ионизированного кальция и мочевой кислоты оказывают значительное влияние на уровень лептина в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

რეზიუმე

ცხიმოვანი პორმონების დონის და კარდიომეტაბოლური მარკერების ურთიერთკავშირის ანალიზი

ო.გონჩარუკი, ლ.მატიუხინა

ჯანმრთელობის დაცვის პ. შუპიკის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ურთიერთკავშირის ანალიზი შრატისმიერ ლეპტინსა და მორფომეტრიულ, ანთროპომეტრიულ და ბიოქიმიურ მაჩვენებლებს შორის პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით, სიმსუქნით და ჯანმრთელ პირებში.

კვლევაში ჩართული იყო 64 პაციენტი სიმსუქნით და არტერიული ჰიპერტენზიით (ძირითადი ჯგუფი) და 21 შედარებით ჯანმრთელი პირი (საკონტროლო ჯგუფი). ჯგუფები ასაკის და სქესის მიხედვით იყო

თავსებადი. ლეპტინი განისაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით. მონაცემები წარმოდგენილია, როგორც საშუალო მაჩვენებლები და საშუალო ცდომილება ($M \pm m$). სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ითვლებოდა განსხვავება $p < 0,05$.

დადგენილია ძლიერი დადებითი კორელაციური კავშირი ძირითად ჯგუფში პლაზმაში ლეპტინის დონესა და საერთო ქოლესტერინის შორის ($r=0,40$, $p=0,00004$), ძლიერი უარყოფითი კორელაცია ლეპტინსა და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს ($r=-0,43$, $p=0,00005$), შარდმჟავას ($r=0,32$, $p=0,00092$) და იონიზებული კალციუმის ($r=-0,35$, $p=0,00027$) დონეებს შორის. ლეპტინის დონე ჯანმრთელ პირებში კორელირებდა

წელის გარშემოწერილობასთან ($r=0,78$, $p=0,005$), სხეულის ცხიმოვანი მასის ინდექსთან, სხეულის მასის ინდექსთან და ასაკთან ($r=0,92$, $r=0,94$, $r=0,81$, $p<0,05$), ასევე, შარდმჟავასთან ($r=0,94$) და იონიზებული კალციუმის დონესთან ($r=0,94$) ($p<0,05$).

კვლევის შედეგებით დადგენილია, რომ სხეულის ცხიმოვანი მასის ინდექსი, თირუოლობულინი, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, ძალიან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, ათეროგენობის ინდექსი, იონიზებული კალციუმის და შარდმჟავას დონე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ლეპტინის დონეზე არტერიული ჰიპერტენზიის და სიმსუქნის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF PROLACTINOMA (CASE REPORT)

Naumova L., Milevska-Vovchuk L., Burak A., Krytskyy T., Pankiv I.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Internal Medicine №1, Ukraine

A transient or stable increase of prolactin levels in blood in non-pregnant and non-lactating women is assessed as hyperprolactinemia. In most cases, hyperprolactinemia is caused by the pathology of the pituitary gland of organic or functional genesis and is considered as a marker of dysfunction of hypothalamic-pituitary regulation, which leads to a multifaceted complex of signs of neuroendocrine disorders [1].

Microprolactinomas are considered to be among the most common functioning pituitary adenomas. And although in the structure of general cancer they take a relatively small percentage - 1-2%, but the moral, economic and social damage they cause to society is enormous. And if the connection of prolactinoma today is clearly associated with the development of hyperprolactinemic hypogonadism, the problems of mental disorders on the background of hyperprolactinemia remain unexplored [2,3].

Psychoautonomic disorders play an important role in the clinical picture of pituitary microprolactinoma in women of reproductive age. They develop in more than 40% of cases and lead to a decreased quality of life, the development of social maladaptation and even disability of patients [4].

Various affective phenomena such as anxiety, depression, phobias are accompanied by the syndrome of autonomic dysfunction. Often, the first symptoms of depressive and anxiety disorders develop in 8-12 months after the onset of menstrual disorders. There is a noticeable correlation between the degree of expression of depressive and anxiety disorders and the depth of changes in the hormonal status of women. Neurological manifestations of hormonally active pituitary prolactin in women of reproductive age are often represented by headache, autonomic dysfunction and psychoaffective changes. This complex of signs is often obligatory for patients of reproductive age with pituitary microprolactinomas and is often evaluated by patients in isolation, without indication of concomitant gynecological symptoms, which requires active interviewing regarding the ovarian-menstrual cycle violation as a clinical criterion of hormonal status defect, which directly correlates with the clinical picture

of neurological disorders. This approach will provide an early diagnostics and timely commencement of a pathogenetic antihyperprolactinemic therapy, against which this group of symptoms is largely eliminated [5].

Bromocriptine shrinks the tumor and returns prolactin levels to normal in the majority of patients. To avoid side effects such as nausea and dizziness, it is important to start the bromocriptine treatment slowly. Usual maintenance doses are 2.5 (one tablet) to 7.5 mg (3 tablets) daily.

Bromocriptine treatment should not be interrupted without consulting an endocrinologist. Prolactin levels often rise again in most people when the drug is discontinued.

Another dopamine agonist is cabergoline, which may be more effective and better tolerated than bromocriptine. Another advantage of cabergoline is that it may be prescribed as a weekly dosage of 0.5 (one tablet) to 2.0 (4 tablets) mg weekly [6].

One of the most principal and frequent reasons that cause the failure of the menstrual cycle are diseases of ovaries, for example, the infections of pelvic organs and genitals caused by Chlamydia, Ureaplasma, Mycoplasma. Another reason is the dysfunction of hypothalamic-pituitary system and thyroid gland. In case of hormone changes the menstrual cycle becomes irregular. Moreover, external factors, such as climate changes, excessive exercises, smoking, alcohol, drugs, diet, stress can also influence the regularity of the menstrual cycle. Besides, the irregular menstrual cycle is found in patients who take some hormone drugs, antidepressants, anticoagulants. In some episodes the failure of the menstrual cycle is a hereditary disease.

Prolactinomas belong to the group of benign adenomas, most often found among pituitary tumors (up to 30%), extremely rarely become malignant and observed in women of the child-bearing age group, 6-10 times more often than in men. The size of prolactinoma usually does not exceed 2-3 mm, but in men, as a rule, there are large adenomas more than 1 cm in diameter [7].

Prolactinomas are hormone-active pituitary adenomas secreting prolactin - a "milk hormone" that stimulates postpartum lactation in women. Normally, in smaller quantities, prolactin

is produced in men. Together with luteinizing and follicle-stimulating hormones, prolactin has a regulating effect on reproduction and sexual function. In women, these hormones provide estrogen synthesis, regulation of the menstrual cycle and ovulation, in men - testosterone production and sperm activity [8].

Excess of prolactin, secreted by prolactinoma (hyperprolactinemia), suppresses estrogenogenesis in women and leads to anovulation and infertility. In men, prolactin-secreting adenoma causes erectile dysfunction, gynecomastia and loss of libido.

The reasons of the prolactinomas growth is not known. However, in some patients with pituitary adenomas (including prolactinoma), genetic disorders are noted, such as a multiple endocrine neoplasia type I - a hereditary disease characterized by excessive secretion of the hormones of the parathyroid, pancreas, pituitary and multiple peptic ulcers. In some cases, there is a tendency to the hereditary growth of prolactinomas [9].

Modern endocrinology, together with genetics research, continues to identify genes responsible for the occurrence of prolactinomas.

Symptoms of prolactinomas. Manifestations of prolactinomas can be caused by both elevated levels of prolactin and tumor compression of the surrounding brain tissues. The severity of symptoms depends on the size of prolactinomas. When macroprolactinomas are compressing the optic nerves, visual disturbances are noted (narrowing of the visual fields, difficulty in recognizing lateral objects, double vision). Macroprolactinoma compression of the optic chiasm can lead to blindness.

Large prolactinomas cause symptoms of Central nervous system lesion: headaches, depression, anxiety, irritability, emotional instability. In addition, macroprolactinomas, pressing the pituitary gland, cause a violation of the production of other hormones of this gland.

The symptoms of prolactinomas in women.

Early manifestation of prolactinoma in women is the change in the rhythm of the menstrual cycle from oligo- and opsyomenorrhea to amenorrhea. Violation of the formation of follicle-stimulating and luteinizing hormones leads to a lack of ovulation and the impossibility of conception. But sometimes the first clinical manifestations can be represented by headaches, memory loss and cognitive impairment, nervousness and increased irritability. Some authors indicate that the above mentioned symptoms are more typical for macroadenomas, but in a number of publications the authors note the presence of cognitive disorders and other neurological symptoms even in microadenomas. In any case, patients who come to see a doctor with headaches and cognitive manifestations should be interviewed in detail about the obstetric history and the presence of secretions from the mammary glands.

The physiological effect of prolactin is manifested in the production and secretion of milk from the mammary glands (galactorrhea) in the absence of pregnancy. Milk can be released drop by drop when pressed on the nipple, or independently - periodically or permanently. Galactorrhea in prolactinoma is not associated with diseases of the mammary glands, including breast cancer, but often causes the subsequent development of mastopathy.

Hyperprolactinemia, accompanying the development of prolactinomas, leads to the leaching the minerals from bone tissue and the development of osteoporosis. Osteoporosis, conditioned by a change in bone structure causes an increase of bone fragility. The estrogen deficiency causes fluid retention and weight gain. If the course of prolactinomas is accompanied by hyperandrogenism, the woman develops hirsutism and acne. Microprolactinomas are more common in women.

The symptoms of prolactinomas in men. The effect of prolactinomas on the male body is expressed in a decrease of testosterone levels and impaired spermatogenesis. The result is a weakening of sexual desire, potency, erectile dysfunction, the development of infertility. Breasts increase in size (gynecomastia), sometimes galactorrhea develops. Among the other manifestations of prolactinomas in men, are the testicular atrophy, the reduction of facial hair growth, osteoporosis and muscle weakness.

In men, prolactinomas often reach large sizes (macroprolactinoma).

Diagnostics of prolactinomas. A highly informative method for suspected prolactinoma is an MRI of the brain with sighting study of the pituitary gland by a contrast agent gadolinium. Magnetic resonance scanning allows to detect the outlines of small adenomas, their intracellular or extracellular location, as well as tumors located in soft tissue formations (cavernous sinus, in the region of the carotid arteries, etc.).

About macroprolactinomas, CT of the brain is more applicable, as it greatly visualizes the bone structures (the base of the Turkish saddle - anatomical location of the pituitary gland).

Laboratory determination of serum prolactin levels is recommended three times on different days to prevent accidental or arising in connection with stress fluctuations of its values. The level of prolactin > 200 ng/ml (or> 9.1 nmol/l) speaks about prolactinomas (the prolactin rate for women is <20 ng/ml, for men - <15 ng/ml).

With increasing concentrations of prolactin to 40-100 ng/ml (<1.8-4.5 nmol/l) and the absence of compelling data for prolactinoma, other possible causes of hyperprolactinemia should be excluded: pregnancy, hypothyroidism, chest injuries, insufficiency of kidneys and liver, medication that stimulates the production of prolactin, functional disorders of the hypothalamic-pituitary system.

The test with thyroliberin is the most indicative of all stimulation tests. Normally, after intravenous administration of the drug, after 15-30 minutes, the production of prolactin increases, and its concentration is not less than 2 times higher than the initial level. In patients with prolactinoma, after stimulation, the prolactin synthesis either remains the same, or increases by less than 2 times. In hyperprolactinemia of non-tumor genesis, the reaction to thyroliberin is observed, which is close to normal.

If there are complaints about vision, visual field examination is performed in patient and ophthalmologist consultation is necessary. To exclude osteoporosis, bone density is revealed by densitometry [10].

Case report. A 27 years old patient, visited the doctor on 16th of April 2017. She was complaining of severe headache, anxiety and fear, fatigue, frequent mood swings. In addition, the patient noted a significant decrease in memory, concentration and attention, as well as massive rash on the face - acne vulgaris and downy hair above the upper lip.

Past medical history: for a long time the patient suffered from menstrual disorders. Menarche occurred at the age of 14. Menstruation was unregular, unycyclic, painful. But she did not pay any attention to menstrual irregularities because she never had a regular menstrual cycle and at the age of 19 she was diagnosed with scleropolycystosis of the ovaries. She was prescribed combined oral contraceptives, which she has been taking at regular intervals and changed only according to the doctor's recommendations. The last contraceptives she had taken during the last 10 months were drospirenone -ethinyl estradiol, and Yaz pills. On the background of COCs, the skin condition improved, the symptoms of hirsut syndrome decreased.

Later the patient noticed irritability, anxiety and fear. She went to a private doctor and was prescribed eglonil (sulpiride) 200mg for 7 days. According to the patient, she noted a positive effect and decided on her own to continue treatment for another several weeks. But suddenly she revealed a leakage of milk from the mammary glands.

Another fact is that the patient got married last year and plans pregnancy in future.

The family doctor considered galactorrhea as a side effect of long-term use of eglonil, and cancelled this prescription. The family doctor also canceled COCs because of pregnancy planning.

The patient was recommended to change lifestyle, to do regular physical exercising and prescribed Metformin 2500 mg/day – taking into account BMI and spironolactone 200 mg/day – due to hirsute syndrome.

Three months later (13.07.2017) after cancelling COCs, menses did not occur and patient came to the doctor once again. While examination, hirsute syndrome was 8 points due to Ferriman-Holway scale: excessive hair growth on the white line of the abdomen, legs and arms, as well as the presence of downy hair above the lip. BMI 31 kg/m².

The patient also complained of anxiety, fear and depression. Thus she was assessed according to Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The last one is very simple in usage and analysis, quick and is widely used for the primary revealing of anxiety and depression. Our patient got 9 for anxiety and 8 for depression. These results refer to mild form of each pathological state.

As the patient noted some memory disorders the doctor also assessed her cognitive abilities according to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale. She got 24. For the patient the most difficult subscales were memory and attention.

16.04.2018: After treatment with metformin and spironolactone, the patient noted decreased body weight by 6 kg, but the menstrual cycle did not resume and pregnancy did not occur.

Patient with an increased BMI - 28.9kg/m². On the skin of the face acne is observed, downy hair above the upper lip, on the chin, abdomen and chest. The abdomen is soft, enlarged due to the subcutaneous tissue with hair around white line of abdomen. The OT / OS ratio is -0.91 cm. There are no stretch marks. Glucose tolerance test(17.04.2018) is normal(fasting glucose 4,6 mmol/l in 2 hours after taking 75 g of glucose 7,1 mmol/l). TSH(17.04.2018) – 2,1 mmol/l, is normal, ultrasound of the thyroid gland in the normal ultrasound of the pelvic organs revealed an increase in the size and shape of the ovaries with a multifollicular structure (5-6 follicles without a dominant) in each ovary. (17.04.2018) The patient had abnormal prolactin 123 ng/ml (in normal <25 ng/ml) and 17-OP(17.04.2018) 1,2 ng/ml (in normal <2 ng/ml).

Follitropin 9.5 mIU/mL (4.5 to 21.5 IU/L) and lutotropin 6.9 IU/L., but free testosterone was slightly increased - 5,75 nmol/l and a decrease in progesterone and estrogen was observed.

15.04.2019: Patient with an increased BMI nutrition 26.9kg/m². There is downy hair above the upper lip, on the chin, abdomen and chest. The abdomen is soft, with hair around white line of abdomen. The OT / OS ratio is -0.83 cm. There are no stretch marks. Glucose tolerance test(15.04.2019) is normal(fasting glucose 4,8 mmol/l in 2 hours after taking 75 g of glucose 7,3 mmol/l). TSH(15.04.2019) – 2,4 mmol/l, is normal, ultrasound of the thyroid gland in the normal ultrasound of the pelvic organs revealed an increase in the size and shape of the ovaries with a multifollicular structure (5-6 follicles without a dominant) in each ovary.

The patient had abnormal prolactin(15.04.2019) 423 ng/ml(in normal <25 ng/ml)

X-ray of the skull in the lateral projection (Turkish saddle) gave the following sizes: sagittal 11 mm, vertical 12 mm, osteoporosis and thinning of the walls of the Turkish saddle was not revealed.

During the MRI without contrast of the Turkish Saddle: pathological changes were not detected (patient rejected to do contrast).

The endocrinologist prescribed the patient inhibitor of prolactin secretion- Dostinex 0.5 mg per 1 tab. 2 times a week. The patient took Dostinex 0.5 mg for 3 months, during this period, the cycle and regularity of menstruation was restored. The level of prolactin in the blood normalized, after three month of the treatment. The patient became pregnant (10.08.2019) and stopped taking Dostinex, but the pregnancy stopped at the end of the 11-th week.

Over the next 6 months, a woman was not able to get pregnant, a galactorrhea appeared again and menstruation disappeared. With this symptoms she came to the doctor again.

The results of endocrinologist's physical examination(10.02.2020): a patient has satisfactory nutrition, pulse 68 per minute, rhythmic. BP 120/60 mm.Hg. Activity of the heart is rhythmic, tones are sound, clean. Breathing is vesicular. The tongue is wet. The belly is soft, without pain. The liver is along the rib arch edge. Intestinal segments - without features. No edema. TSH is normal, prolactin 352 ng/ml.

MRI of the pituitary including dynamic contrast enhanced sequences demonstrates a 8x11 mm mass in pituitary gland. There is slight tilting of the chiasm, but without chiasmatic contact.

The patient was prescribed conservative treatment with Dostinex 0.5 mg, a dose of 1 tablet 2 times a week as according to the protocol, operative treatment is contraindicated if the size of prolactinoma is less than 2 cm. As a result, subsequent monthly control laboratory tests of prolactin levels in blood indicated gradual decrease of its level, which was accompanied by correction of the dose of Dostinex.

In 6 months (12.08.2020), re-scan MRI: The pituitary has decreased in size compared to the earlier scan 3x5 mm. The superior surface of the pituitary gland is no longer convex superiorly. Dynamic scans show early poor opacification of the treated microadenoma. The scans demonstrate slightly increased signal intensity within the treated pituitary gland, compared with the normal territory gland. Evidence of significant response to treatment, with shrinkage of pituitary microadenoma.

At the same time, the patient noted the cessation of secretion from the mammary glands and, most strikingly, the feelings of anxiety, fear and headaches disappeared. She got 6 for anxiety and 7 for depression according to the HADs scale. That is within normal range. In addition, the patient subjectively noted a significant improvement in memory and concentration. She received 26 in MoCA scale. These results refer to normal cognitive functioning.

At the same time, the prolactin level was 46 ng/ml. 6 months later, on the background of taking Dostinex (1/4 tablets twice a week). The patient noticed normalization of the monthly cycle. Patient is advised to control determination of the prolactin level in blood every 3 months and the MRI-exam of the brain once a year.

Conclusions.

1. Patients with polymorphism of complaints often do not pay attention to the accompanying symptoms, which is why it is important to collect a detailed history.

Even small amounts of prolactin can significantly impair the

quality of life of patients by contributing to the manifestations of cognitive disorders. The presence of concomitant pathology complicates the early diagnosis of prolactinoma.

2. Long and adequate administration of inhibitors of prolactin secretion leads to regression of the tumor size up to its complete disappearance, which allows patients to return to normal life and become pregnant.

3. Regular use of drugs that raise level of prolactin may hide signs of prolactinoma.

REFERENCES

1. Pasyechko N., Naumova L., Krytskyy T., Kulchinska V. Successful treatment of a prolactinoma (case report) // Georgian medical news.-2019.-№2,(287).-P. 26-29.
2. Prague JK, Ward CL, Mustafa OG, Whitelaw BC, King A, Thomas NW, Gilbert J. 2014. Delayed presentation of late-onset cerebrospinal fluid rhinorrhoea following dopamine agonist therapy for giant prolactinoma. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2014 140020 doi:10.1530/EDM-14-0020
3. S. Melmed, F. Casanueva, R. Andrew [et al.]/Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, No 2. – P. 273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
4. O.O.Khyzhniak, M.R.Mykytiuk, T.H.Hohitidze/ Suchasni pohliady na diahnozyku ta likuvannia prolaktynom // *Klinichna endokrynolohiia ta endokryna khirurgiia* 3(44)- 2013- s.3-11.
5. Li X, Tang Y, Wang C. 2013. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 8 e70179 doi:10.1371/journal.pone.0070179
6. Burbach L. 2015. Management of a microprolactinoma with aripiprazole in a woman with cabergoline-induced mania. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* 2015 EDM150100 (doi:10.1530/EDM-15-0100)
7. Kasper DL, et al., eds. Anterior pituitary tumor syndromes. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education; 2015. <http://accessmedicine.mh-medical.com>. Accessed Feb. 8, 2018.
8. S. Melmed, F. Casanueva, R. Andrew [et al.]/Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, No 2. – P. 273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
9. Sandret I. Treatment of Acromegaly with Cabergoline / I. Sandret [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – No 5. – P. 1327–1335. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
10. Maiter D., Delgrange E. at all Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(6): R213-27.

SUMMARY

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF PROLACTINOMA (CASE REPORT)

Naumova L., Milevska-Vovchuk L., Burak A., Krytskyy T., Pankiv I.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Internal Medicine №1, Ukraine

This article describes a clinical case of prolactinoma, the onset of which was diagnosed after long-term use of eglonil, after

the appearance of such side effects as galactorrhea. This clinical case is a unique one because of the peculiarities of diagnostic search. The first complaints of the patient were anxiety and fear, fatigue, frequent mood swings, memory disorders. She was examined by a family physician and prescribed eglonil (sulpiride) 200mg for 7 days. Because of the positive effect the patient decided on her own to continue treatment for another several weeks. But suddenly she revealed a leakage of milk from the mammary glands. The family physician assessed galactorrhea as a side effect of long-term use of eglonil, and cancelled this prescription. Simultaneously the family doctor canceled COCs, that the patient used for the last several years, because of pregnancy planning. But three months later the menses didn't occur. The menstrual cycle did not resume and pregnancy did not occur even 6 months later. Thus the doctor started to perform complete examination of the patient. Unfortunately, during the diagnostic search the patient rejected to do the contrast and primarily was performed MRI without contrast. The doctor revealed abnormal prolactin level - 423 ng/ml (normal range <25 ng/ml). Finally MRI of the pituitary including dynamic contrast was done. It has demonstrated an 8 x 11 mm mass in pituitary gland. The patient was prescribed conservative treatment according to the protocol. As a result, subsequent monthly control laboratory tests of prolactin levels in blood indicated gradual decrease of its level. Thus the first symptoms of prolactinoma may be atypical and can be detected only by a detailed survey and observation of the patient. It is also known that the severity of symptoms depends on the size of prolactinomas. Large prolactinomas cause symptoms of central nervous system lesion: headaches, depression, anxiety, irritability, emotional instability but in our clinical case, the prolactinoma was small but manifests with severe symptoms of the central nervous system lesion (according to the results of HADS scale and MoCA scale). The presence of concomitant pathology can mask or distort the symptoms of another disease that complicates the diagnosis. On the other hand, treatment of one of the comorbidities and improving its course leads to a reduction in the manifestations of the others.

Keywords: prolactinoma, infertility, pregnancy.

РЕЗЮМЕ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРОЛАКТИНОМЫ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Наумова Л.В., Милевская-Вовчук Л.С., Бурак А.Е., Крицкий Т.И., Панків І.В.

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Горбачевського, кафедра внутрішньої медицини №1, Україна

Описан клинический случай пролактиномы, начало которой диагностировано после длительного приема эглонила и появления такого побочного действия, как галакторея. Представленный клинический случай уникален особенностями диагностического поиска. Первыми жалобами больного были тревога и страх, утомляемость, частые перепады настроения, нарушения памяти. После осмотра семейного врача назначен эглонил (сульпирид) 200 мг в течение 7 дней. Ввиду положительного эффекта пациентка решила самостоятельно продолжить лечение еще несколько недель, однако неожиданно обнаружила подтекание молока из молочных желез. Семейный врач оценил галакторею как

побочный эффект длительного приема эглонила и отменил его прием. Одновременно семейный врач отменил комбинированные оральные контрацептивы, которые пациентка принимала последние несколько лет в связи с планированием беременности. Менструальный цикл не возобновился и беременность не наступила даже спустя 6 месяцев. Таким образом, врач приступил к полному обследованию пациента. К сожалению, при диагностическом поиске пациент отказался от контрастирования и была выполнена МРТ без контраста. Врач выявил аномальный уровень пролактина - 423 нг/мл при норме <25 нг/мл. Проведена МРТ гипофиза с динамическим контрастированием, которая выявила образование в гипофизе размером 8x11 мм. Пациенту назначено консервативное лечение по протоколу. В результате последующие ежемесячные контрольные лабораторные исследования уровня пролактина в крови свидетельствовали о постепенном снижении его уровня. Таким образом, первые симптомы пролактиномы могут быть нетипичными и обнаруживаться только при детальном обследовании и наблюдении за пациентом. Известно, что выраженность симптомов зависит от размера пролактиномы. Большие пролактиномы вызывают симптомы поражения центральной нервной системы: головные боли, депрессию, беспокойство, раздражительность, эмоциональную нестабильность, однако в представленном клиническом случае пролактинома была небольшой и проявлялась тяжелыми симптомами поражения центральной нервной системы по шкалам HADSscale и MoCA. Спустя 6 месяцев на фоне приема достинекса (по 1/4 таблетки 2 раза в неделю) пациент отметила нормализацию месячного цикла. Ей рекомендовано каждые 3 месяца контролировать уровень пролактина в крови, раз в год делать МРТ головного мозга.

რეზიუმე

პროლაქტინომის ნევროლოგიური გამოვლინებანი (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

ლ.ნაუმოვა, ლ.მიღვესკაია-ვოფჩუკი, ა.ბურაკი, ტ.კრიცკი, ი.პანკივი

ტერნოპოლის ი.გორბანევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის №1 კათედრა, უკრაინა

აღწერილია პროლაქტინომის კლინიკური შემთხვევა, რომლის დაწყება დიაგნოსტიკა ეგლონილის ხანგრძლივი მიღების და ისეთი იშვიათი გვერდითი ეფექტის გამოვლენის შემდეგ, როგორცაა გალაქტორეა.

აღწერილი კლინიკური შემთხვევა უნიკალურია დიაგნოსტიკური ძიების თავისებურებების თვალსაზრისით. პაციენტის პირველი ჩივილები იყო შფოთვა და შიში, დაღლილობა, გუნება-განწყობის სშირი ცვლა, მესხიერების დარღვევები. ოჯახის ექიმის მიერ დანიშნული იყო ეგლონილი (სულპირიდი), 200 მგ 7 დღის განმავლობაში. დადებითი ეფექტის გამო, პაციენტმა დამოუკიდებლად გადაწყვიტა მკურნალობის გაგრძელება კიდევ რამდენიმე კვირის განმავლობაში, თუმცა, მოულოდნელად აღმოაჩინა რძის გამოდინება სარძევე ჯირკვლებიდან. ოჯახის ექიმმა გალაქტორეა შეაფასა, როგორც ეგლონილის ხანგრძლივად მიღების გვერდითი ეფექტი და დანიშნულებიდან მოხსნა ეს პრეპარატი. ამავე დროს, ოჯახის ექიმმა მოხსნა ორალური კომბინირებული კონტრაცეპტივები, რომელთაც პაციენტი, ორსულობის დაგეგმვასთან დაკავშირებით, იღებდა ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში. მენსტრუალური ციკლი არ აღდგა, ორსულობა არ დადგა 6 თვის შემდეგაც კი.

ექიმი შეუდგა პაციენტის სრულ გამოკვლევას. სამწუხაროდ, პაციენტმა უარი განაცხადა კონტრასტირებაზე და მას მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა ჩატარდა კონტრასტის გარეშე. ექიმის მიერ აღინიშნა პროლაქტინის ანომალური დონე - 423 ნგ/მლ (ნორმა - <25 ნგ/მლ). ჩატარდა ჰიპოფიზის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა დინამიკური კონტრასტირებით, რამაც გამოავლინა 8x11 მმ ზომის სახლწარმონაქმნი ჰიპოფიზში. პაციენტს დაენიშნა მკურნალობა პროტოკოლის შესაბამისად. შედეგად პროლაქტინის დონის მომდევნო ყოველთვიური საკონტროლო ლაბორატორიული კვლევით გამოვლინდა მისი დონის თანდათანობითი კლება.

ამრიგად, პროლაქტინომის პირველი სიმპტომები შესაძლოა იყოს ატიპური და გამოვლინდეს მხოლოდ პაციენტის დეტალური გამოკვლევისა და მასზე დაკვირვებისას. ცნობილია, რომ სიმპტომების გამოხატვის ხარისხი დამოკიდებულია პროლაქტინომის ზომაზე. დიდი პროლაქტინომები იწვევენ ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანების ნიშნებს: თავის ტკივილს, დეპრესიას, მოუსვენრობას, გაღიზიანებადობას, ემოციურ არასტაბილურობას, თუმცა, აღწერილ კლინიკურ შემთხვევაში პროლაქტინომა არ იყო დიდი და გამოვლინდა ცენტრალური ნერვული სისტემის მძიმე დაზიანებით HADSscale და MoCA სკალების მიხედვით. 6 თვის შემდეგ დოსტინექსის მიღების ფონზე (1/4 ტაბლეტი კვირაში ორჯერ) პაციენტმა აღინიშნა მენსტრუალური ციკლის ნორმალიზება. მას მიეცა რეკომენდაცია ყოველ სამ თვეში სისხლში პროლაქტინის დონის კონტროლისა და წელიწადში ერთხელ თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევის ჩატარების შესახებ.

MINERAL WATER „DZUGURI” AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: SCREENING RESULTS

^{1,3}Gabritchidze S., ^{2,4}Karanadze N., ²Charkviani N., ⁵Chkhonelidze A.

¹University of Georgia; ²Tbilisi State Medical University; ³Welfare Foundation; ⁴Lions Eye Diabetes Clinic – Georgia; ⁵National Center of Clinical and Experimental Surgery, Georgia

Diabetes mellitus is one of the major global health challenges recognized as a non-communicable pandemic of the 21st century. According to the International Diabetes Federation (IDF), 463 million people were diagnosed with diabetes in 2019, the number of patients will reach 578 million by 2030, and by 2045 it will be 700 million. It is also noteworthy that 75% of adults with diabetes live in low- and middle-income countries [8]. The current situation places a heavy burden on the economies of countries, health systems and society as a whole. Three out of four people with diabetes (352 million people) are of working age (20 to 64 years). This number is expected to increase to 417 million by 2030, which will have a big impact on the overall productivity and economic growth of the society in the coming decades [8].

Patients with diabetes experience various co-morbidities. Approximately 90% of patients with type 2 diabetes mellitus (MDD 2) have at least 2 comorbid conditions. Patients with diabetes have a 6-fold increased risk of ischemic heart disease (IHD); Arterial hypertension is observed: T1D–20%, T2D–75%; The risk of cerebrovascular thromboembolism increases by 4 times; HbA1c increases by 1% - the risk of atherosclerosis and myocardial infarction increases by 15%; Mortality from cardiovascular complications: T1D–35%, T2D–75% [3,10].

The mechanism of hyperglycemia in the case of diabetes mellitus T1 is absolute insulin deficiency, in which insulin therapy is an alternative. In the case of T2D, relative insulin deficiency develops, which is mainly induced by insulin resistance and disruption of the second phase of insulin secretion, which is followed by an increase in pancreatic beta cell dysfunction. Diet and/or tablet therapy are provided at this time, but apoptosis of pancreatic beta cells progresses along with the duration of the disease, which in some cases leads to the need for insulin therapy in diabetes mellitus T2 [2,7].

According to the joint recommendation of the American Diabetes Association (ADA) and the European Diabetes Association (EASD), healthy lifestyle - proper nutrition and adequate physical activity - remains unchanged in the treatment of type 2 diabetes. Proper nutrition allows the body to replenish carbohydrates, proteins, fats and micronutrients with the necessary minimum for the normal functioning of the body (ADA/EASD, 2019).

Of the 92 elements found on Earth, 81 are known in the human body: 4 basic - O, H, C, N; 8 macronutrients - Ca, Cl, F, K, Mg, Na, P, S and 69 micronutrients. Basic and macronutrients make up 99% of the body elements. Zn, Cr, Mg, Mn, V are of special importance along with the main elements in carbohydrate metabolism. They are involved in the synthesis of essential amino acids, and insulin. Cause insulin to be delivered to tissues and organs. Improve insulin sensitivity.

In some cases studies confirm the positive effect of natural mineral waters on the balance of blood glucose levels. In this regard, the results of the meta-analysis conducted by Portuguese researchers are noteworthy. Daniela Costa Vieira and her colleagues studied the results of 20 studies conducted in different countries and available in the Pubmed, Scopus and Google Scholar databases on the effects of mineral waters on metabolic

syndrome. In addition, 10 studies were conducted on the effects of mineral waters on glucose homeostasis in the body. Of these studies, 2 were conducted on rodents and 8 on humans. None of these studies showed adverse outcomes. In particular, five studies showed a positive effect of mineral waters on blood glucose balance, 2 studies indicated positive effects on the body on the other hand (although not related to changes in glucose levels), and 3 studies did not show any significant effects in this regard [6].

It is noteworthy the positive results of studies conducted on this issue in Eastern European countries. In particular, a study of 82 patients with SCD 2 in the Romanian resort of Borsek showed that their blood glucose levels dropped significantly after consuming local mineral water (Spring Water 1 (Main) Borsek) [5]. A similar effect was observed in an experimental study conducted in Serbia. In particular, mice with SCD 2 were randomly divided into 2 groups: one of them received normal tap water for 4 weeks, while the other group of mice had access to only low-mineral water (source: Sneznik-1/79, PH=6.7) during the same period. The results showed that at the end of the study, glucose levels were reduced in the group of mice that received the mineral water. At the same time, mineral water intake did not affect cardiac function and had a significant antioxidant effect. Based on the results obtained, the authors of the study make a recommendation Mineral water “Sneznik-1/79” should be used for the prevention of diabetes as well as for the management of T2Ds [10].

The authors of another recent study also noted the positive effect of alkaline waters (PH>7) on the blood glucose balance of patients with STDs 2 and recommend the use of similar types of water as a non-pharmacological agent to control blood glucose level [11].

Georgia is known in the world for several unique mineral waters. Among them is mineral water “Dzuguri” located in Tsageri Municipality. The water is extracted in inaccessible places and the supply is small that is why it is not yet known to the masses. “Dzuguri” is recognized as water with healing properties by the order # 310 / N of the Minister of Health of November 5, 2002. Indications: obesity; Diabetes mellitus T2; Gout, uric acid diathesis; Pyelonephritis, nephritis (in the CR phase); Iron deficiency anemia. “Dzuguri” regulates metabolism, has a positive effect on carbohydrate and fat metabolism, bone density, hematopoiesis, has an antioxidant effect, protects the body from the development of metabolic acidosis, which is due to its unique composition. Ca – 58.59%; Mg- 19.04%; Na11.40%; K 0.51% SR- 0.05% Fe- 9.84%; Mn0.46%; Ba-0.06%; Anions: F-0.15% Cl- 1.38%; Hco3-97.51%; So4-0.96%. Conditionally Essential Trace Elements: Permissible Limit Mg / L - Result Zn 3.0- <0.02; Se-0.01- <0.01; Cr- 0.05- <0.02. Important is the fact that “Dzuguri” water has low mineralization, which allows patients to get it instead of drinking water. Its mineralization rate is 1.2 m/dm³, while for other well-known Georgian mineral waters this rate is considerably high. For example, for Borjomi mineral water mineralization rate is 5.6–7.2; Nabeghlavi - 6.2; Lashichala - 6.3; Utsera - 9.2; Sairme - 7.2; Mitarbi - 2.4 (Ministry of Health of Georgia, 2002).

Material and Methods. Despite the information on the composition and healing properties of mineral water “Dzuguri”, there are no evidence-based data obtained from scientific studies on this topic. To investigate the issue, a team composed from endocrinologist, ophthalmologists and public health specialists conducted screening study of patients with diabetes mellitus during October 7-8, 2020, in the village of Orbeli, Tsageri Municipality. The following data were evaluated within the research: Glycemic profile, level of glycosylated hemoglobin and total cholesterol, blood pressure. A complete ophthalmological examination was also performed. The patients were given the mineral water ‘Dzuguri’, after which their blood glucose level was determined again. The research was conducted in the outpatient clinic of the village Orbeli and the population of the neighboring villages also participated in it.

Results and discussion. A total of 84 patients were interviewed within the study. More than half of them - 52 (62%) were female, and the remaining 32 respondents (38%) were male. The mean age of diabetic patients surveyed in the study was 60 years (median 60.5; mode 59). The youngest of the study participants was 25 years old, and the oldest was 81 years old. Half of the respondents belong to the age group of 60 to 81 years. As for education, 42% of respondents had secondary education and 28% had secondary vocational education. The remaining 28% indicated that they had received higher education. The majority of respondents were married (64%), 28% were widowed, and 8% were single. The number of family members in the vast majority ranged from 1 to 5 members (92%) (mean - 3.05, median - 3). Most households had 2 (27%) or 3 (21%) members. Only 8% of respondents mentioned having more than 5 family members.

The study also examined the economic situation of the respondents’ families and their monthly expenditure (including expenses on medical care). The vast majority of respondents indicated that either no one works in their household (41.5%) or only 1 member (37%) is employed. Accordingly, the household income of the majority of respondents (54%) did not exceed GEL 500 per month. The income of 29% of the respondents’ families varied in the range of 500-1000 GEL, and 16% - in the range of 1500-2000 GEL. The monthly income of the family of only 1 respondent exceeded 2000 GEL.

As for expenses, respondents noted that despite the need they are forced to adjust their income and spend entirely on the income received during the month (they also have to take debts). In terms of revenue, costs are also high. On medical services, the major share of expenditure comes from medicines. In particular, 34% of respondents spend 100-250 GEL per month on medical services, and 22% - 251-500 GEL. 42% of the monthly medical expenses are less than 100 GEL, while 2% spend from 501 to 1000 GEL.

The body mass and height of the respondents were determined during the survey and the body mass index (BMI) was calculated based on these data. It should be noted that only 14% of respondents had a body mass index within the norm (BMI = 18.5-24.9), 1% had thinness (BMI = 17.7), 43% had excess weight (BMI = 20.0-29.9), and 42% are obese (BMI > 30). Thus, the vast majority of respondents (85%) were obese or overweight.

Respondents were asked about the year in which they were diagnosed with diabetes. It turned out that only a small proportion of respondents were newly diagnosed. The great majority (77%) were diagnosed with diabetes before 2015. There were very few cases of type 1 diabetes mellitus (T1DM), the vast majority (98%) were found to have T2DM. The proportion of patients who reported various complications of diabetes was also

high (64%). In most of these cases, the complication was related to diabetic eye (44%), 25% reported the presence of a diabetes foot, and the remaining 31% had other complications. Despite the presence of eye complications, more than half (52%) of the patients with diabetes are unable to consult an ophthalmologist at least once a year, only 34% of respondents reported annual consultations, and 14% - 2 times per year. Financial problems were named as the main barrier for the preventive examinations. At the same time, few respondents heard about diabetic retinopathy and certainly knew their own status (28%). 96 people underwent a complete ophthalmological examination during the screening. Detected diseases are presented in Fig. 1.

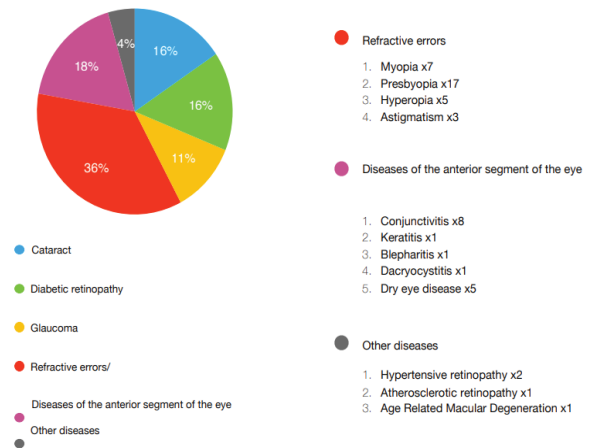


Fig. 1. Diseases detected during ophthalmological examination

It is remarkable that in such small number of examined patients revealed a high proportion of eye diseases, the existence of which they did not even know. This applies to diabetic retinopathy, refractive errors, glaucoma, diseases of the anterior segment of the eye. A survey of patients with diabetes indicated that they were not informed about ocular complications caused by diabetes and were not consulted by an ophthalmologist. The study once again reassured the examination team in importance of conducting screening studies to prevent eye diseases.

During the survey, the behavior of diabetic patients and their attitudes towards a healthy lifestyle were also studied. Relatively positive trends in tobacco and alcohol consumption have been observed in this regard. It turned out that 69% of respondents had never smoked a cigarette, 22% of them used to smoke before but stopped smoking. Only 9% were active smokers at the time of the survey. The share of female smokers was particularly low (only 4% of women surveyed were smokers, of whom only one is currently active). Similarly, 61% of respondents do not consume alcohol at all, 16.5% drink 2 to 7 standard glasses, 11% - 8 to 14 standard glasses, and 11% - more than 15 standard glasses per week. In this case, alcohol consumption is low among women as well - 88% of them indicate that they do not drink alcohol at all.

As for nutrition - only a small part of the respondents (7%) follow to the recommended diet, 81% are unable to fully or partially follow a proper diet, and the remaining 12% have not heard about healthy eating at all and have not got information about the recommended diet. Compared to food, the number of respondents who are physically active and are able to follow the recommended regimen is high (27%). 17% have difficulty with

physical activity and are generally unable to follow the regimen in this regard, while 49% partially follow the recommendations. 7% of respondents have little information about physical activities and importance of active lifestyle.

After the survey, the patients visited the endocrinologist, during which their anamnesis were collected as well as glucose levels and cholesterol were determined. At the same time, patients were recommended to take mineral water "Dzuguri", drink it and return to the endocrinologist after 2 hours to check the blood glucose level again. During the screening process, it was found that part of the patients had already eaten breakfast. Such patients were diagnosed with low blood glucose, recommended to drink mineral water "Dzuguri" and returned to the endocrinologist to re-determine the level of glucose. The results indicated that in 80% of the patients, the blood glucose level decreased after receiving the mineral water, while in the remaining part it remained the same or slightly increased. The mean glucose level during the first test was 165 mg%, while after taking mineral water it became 154 mg%. The maximum rate at the first testing was 394 mg%, which decreased to 356 mg% after water intake.

The presented screening study had two purposes: the first purpose was to study how diabetic patients are informed about their disease, what is their demographic, socio-economic profile and behavior; and the second purpose - to study the effects of "Dzuguri" mineral water on patients with DM.

The results indicated that the majority of the surveyed contingent was women with secondary education over 60 years of age. Their incomes are meager and their expenditures on medical needs are quite high in relation to their incomes. The study found a high proportion of catastrophic spending on health care. A high number of complications of diabetes were also noted, the major part of which was related to eye diseases caused by diabetes. Despite the existing problems, only a small part of the respondents are able to visit the ophthalmologist regularly, which in most cases are explained by financial barriers.

Relatively reliable results were observed in the process of studying the respondents' behavior and attitude towards a healthy lifestyle. It was found that the number of smokers among the respondents was very low as well as a very small proportion consumed alcohol excessively. Adherence to the recommended diet and physical activity regimen was relatively problematic. More information needs to be provided to the patients with DM to raise their awareness on importance of healthy diet and physical activities and ensure changes in their behavior.

An important result of the study is the positive effect of mineral water "Dzuguri" on the glucose level of patients with diabetes. However, in this respect, the study had some limitations - it consisted mainly of residents of one village, who were a very homogeneous group in terms of socio-economic indicators, diet or general lifestyle. Therefore, it is important to expand this research and involve a wider segment of the population in different regions.

Conclusion. Thus, for the early detection and prevention of diabetes and eye diseases as well as for cost-effective planning of future interventions, it is important to conduct regular screening studies in the regions of Georgia and make a detailed analysis of the study results. Given the socioeconomic status of patients with diabetes, it is especially important to implement interventions that will help managing diabetes effectively and will not be associated with high costs. In this case natural mineral springs have significant potential, which is clearly confirmed by the presented research.

REFERENCES

1. Order # 310 / N of the Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia of November 5, 2002 "On the approval of the list of water bodies belonging to the medical category and the hygienic requirements for the quality of mineral water". Legislative Herald of Georgia. Hits: 14.12.2020 <https://www.matsne.gov.ge>
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. (2015) Endocrinology - Moscow 2015
3. American Heart Association Cardiovascular Disease and Diabetes; accessed on 15.10.2020 <https://www.heart.org/en/health-topics/diabetes/why-diabetes-matters>
4. Buse J.B, Wexler D.J, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu Ch, D'Alessio D.A, Davies M.J. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. Accessed on 22.12.2020 - <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
5. Cintează D, Munteanu C, Poenaru D, Munteanu D, Petrușcă I, Dumitrascu D. (2012) The therapeutic effect of carbogaseous natural mineral waters in the metabolic syndrome. Balneo Research Journal DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2013.1038> Vol.4, Nr.4, December 2012
6. Costa-Vieira D, Monteiro R, Martins M.J. (2019) Metabolic Syndrome Features: Is There a Modulation Role by Mineral Water Consumption? A Review. Nutrients 2019, 11, 1141; doi:10.3390/nu11051141, accessed on 06.12.2020 <https://www.mdpi.com/journal/nutrients>
7. Harrison's Endocrinology (2016) 4th Edition By J. Larry Jameson © | Published: October 28, 2016
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019; accessed on 06.01.2021 - <https://www.diabetesatlas.org>
9. Katakami N. (2018) Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus; Journal of Atherosclerosis and thrombosis JAT accessed on 18.10.2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article>
10. Lalovic D, Jakovljevic V, Radoman K, Bradic J, Jeremic N, Vranic A, Milosavljevic I, Jeremic J, Srejovic I, Nikolic-Turnic T, Zivkovic V, Stanojevic D, Bolevich S, Djuric D.M. (2020) The impact of low mineral content water on cardiac function in diabetic rats: focus on oxidative stress. Molecular and Cellular Biochemistry <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03792-w>
11. Siswanto, E., Purwanto, N.H. and Sutomo (2017) Effectiveness of Alkali Water Consumption to Reduce Blood Sugar Levels in Diabetes Mellitus Type 2. Journal of Diabetes Mellitus, 7, 249-264. <https://doi.org/10.4236/jdm.2017.74020>

SUMMARY

MINERAL WATER „DZUGURI” AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: SCREENING RESULTS

^{1,3}Gabritchidze S., ^{2,4}Karanadze N., ²Charkviani N., ⁵Chokhonelidze A.

¹University of Georgia; ²Tbilisi State Medical University; ³Welfare Foundation; ⁴Lions Eye Diabetes Clinic – Georgia; ⁵National Center of Clinical and Experimental Surgery, Georgia

Diabetes Mellitus (DM) is one of the major public health issues worldwide causing a heavy burden on health systems and

economies of many countries. In this regard, it is crucial to develop and implement low-cost interventions aimed to early prevention and effective management of DM (particularly T2DM). Various studies worldwide indicated positive effect of natural mineral waters on regulating blood glucose level. The present screening study aimed to: 1) learn how T2DM patients are aware about their disease, study their demographic, social-economic profile and behavior; and 2) explore the impact of Georgian spring mineral water "Dzuguri" on blood glucose level among T2DM patients. The study results indicated that a considerable large amount of T2DM patients suffer from various social-economic problems and experience limited access to healthcare services. More encouraging was their attitude toward healthy life-style and related behavior. Considering this context, another finding of the study was particularly significant: mineral water from spring "Dzuguri" demonstrated positive initial effect on regulating glucose level among T2DM patients. Consequently, similar studies should be continued in a larger scale with more robust methodology and covering more population from various regions of Georgia.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, Mineral water, Screening, Glycemia.

РЕЗЮМЕ

МИНЕРАЛЬНАЯ ВОДА «ДЗУГУРИ» И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 2: РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА

^{1,3}Габричидзе С.С., ^{2,4}Каранадзе Н.А., ²Чарквиანი Н.Л., ⁵Чохонелидзе А.Э.

¹Университет Грузии; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Велфеар Фаундеишен; ⁴Клиника Диабета Глаза Лаионс - Грузия; ⁵Национальный центр клинической и экспериментальной хирургии, Тбилиси, Грузия

Сахарный диабет (СД) - одна из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире, которая ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения и экономику многих стран. В этой ситуации крайне важно разработать и внедрить недорогие вмешательства, направленные на раннюю профилактику и эффективное ведение СД (особенно СД2). Различные исследования во всем мире показали положительное влияние природных минеральных вод на регулирование уровня глюкозы в крови.

Целью скринингового исследования явилось: 1) определить насколько пациенты с СД2 осведомлены о своем заболевании, изучить их демографический, социально-экономический профиль и поведение; 2) установить влияние грузинской родниковой минеральной воды «Дзугури» на уровень глюкозы в крови у пациентов с СД2.

Результаты исследования показали, что значительное количество пациентов с СД2 страдают от различных социально-экономических проблем и имеют ограниченный доступ к медицинским услугам. Более обнадеживающим было их отношение к здоровому образу жизни и соответствующему поведению. Принимая во внимание этот контекст, еще

один вывод исследования был особенно значимым: минеральная вода из источника «Дзугури» продемонстрировала положительный исходный эффект на регулирование уровня глюкозы у пациентов с СД2. Следовательно, аналогичные исследования необходимо продолжить в более широком масштабе и с более надежной методологией, охватив большое количество населения из различных регионов Грузии.

რეზიუმე

მინერალური წყალი „ძუღური“ და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2: სკრინინგის შედეგები

^{1,3}ს. გაბრიჭიძე, ^{2,4}ნ. კარანაძე, ²ნ. ჩარკვიანი, ⁵ა. ჭოხონელიძე

¹საქართველოს უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ველფეარ ფაუნდეიშენ; ⁴ლაიონსების თვალის დიაბეტური კლინიკა - საქართველო; ⁵კლინიკური და ექსპერიმენტალური ქირურგიის ეროვნული ცენტრი, საქართველო

შაქრიანი დიაბეტი მსოფლიოს მასშტაბით წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ერთ-ერთ უმთავრეს პრობლემას, რაც მძიმე ტვირთად აწევა ბა ქვეყნების ჯანდაცვის სისტემას და ეკონომიკას. ამ მხრივ მნიშვნელოვანია ისეთი დაბალხარჯიანი ინტერვენციების განხორციელება, რომლებიც ხელს შეუწყობს დაავადების დროულ პრევენციასა და განაპირობებს მის ეფექტურ მართვას. სხვადასხვა ქვეყნებში ჩატარებული კვლევები ადასტურებენ ბუნებრივი მინერალური წყლების დადებით ზეგავლენას სისხლში გლუკოზის დონის ბალანსზე.

წინამდებარე სკრინინგული კვლევა ისახავდა ორ მიზანს: 1) დადგენა თუ რამდენად ინფორმირებულნი არიან დიაბეტით ავადმყოფი პაციენტები თავიანთი დაავადების შესახებ, როგორია მათი დემოგრაფიული, სოციალურ-ეკონომიკური პროფილი და ქცევა; 2) მინერალური წყალი „ძუღურის“ ზეგავლენის შესწავლა დიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლში გლუკოზის დონეზე.

შედეგებმა აჩვენა, რომ გამოკვლეულ პაციენტთა დიდი ნაწილი განიცდის მნიშვნელოვან სოციალურ-ეკონომიკურ და ჯანდაცვის სერვისებზე ხელმისაწვდომობის პრობლემებს. შედარებით საიმედო მდგომარეობა დაფიქსირდა გამოკითხულთა ქცევისა და ცხოვრების ჯანსაღი წესის მიმართ მათი დამოკიდებულების შესწავლის პროცესში. ასეთ პირობებში განსაკუთრებით აღსანიშნავია კვლევის მეორე მიზანთან დაკავშირებული შედეგი: მინერალური წყლის „ძუღურის“ დადებითი ზეგავლენის დემონსტრირება დიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლში გლუკოზის მაჩვენებელზე. აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია აღნიშნული საკითხის მეტი აქტუალიზაცია - ანალოგიური კვლევების შემდგომი მეთოდოლოგიური დახვეწა, გაფართოება და მასში სხვადასხვა რეგიონის მოსახლეობის უფრო ფართო ფენების ჩართვა.

MODIFIED TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME TYPE I DEPENDING ON THE STAGE OF ACUTE KIDNEY INJURY

Slyvka N., Rusnak I., Zub L., Kulachek Y., Kulachek V., Al Salama M., Rovinskyi O.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Hepatorenal syndrome (HRS) is a potentially reversible form of renal failure that occurs in patients with cirrhosis and ascites [1]. According to the hypothesis of peripheral arterial vasodilation, HRS is caused by a strong vasoconstriction of the renal arteries as a response to effective volume decrease of the circulating blood [2,3]. The average life expectancy in untreated patients with HRS is equal to 2 weeks, so liver transplantation is a treatment of choice [1,4]. However, patients with HRS have a high risk of mortality while awaiting transplantation. Moreover, the death rate for patients with HRS after the liver transplantation is much higher (risk ratio - 0.25) than for non-HRS cases (risk ratio - 0.19) [4]. The application of splanchnic arterial vasoconstrictors leads to improved kidney function in HRS type 1 [5,6]. Terlipressin, a vasopressin derivative, is the most common vasoconstrictor in Europe due to its efficacy and convenience, and has the ability to improve kidney function in 40-50% of patients [7]. However, today terlipressin is used in a standard dose for all patients with hepatorenal syndrome, regardless of the stage of the disease.

Currently, there are a few studies on the terlipressin dose effectiveness and for adjusting its dose, depending on acute kidney injury (AKI) stage at HRS type I [8,9]. We suggest that adjusting the dose of terlipressin according to the stage of hepatorenal syndrome will affect the survival rates of such patients. Therefore, the aim of our study was to improve the treatment method of hepatorenal syndrome type I in patients with alcoholic liver cirrhosis by selecting the dose of terlipressin depending on the stage of acute kidney injury.

Material and methods. For this study were enrolled 175 patients that were admitted at Chernivtsi Oblast Narcology Dispensary admitted between January 2013 and August 2019 with diagnosis alcoholic liver cirrhosis, complicated with the hepatorenal syndrome. During the study, 14 patients have dropped out in total. The remaining 161 patients were randomly divided into control (group 1) (n=79) and study (group 2) (n=82) groups depending on the treatment received.

The study was performed according to recommendations of Declaration of Helsinki, 1964, amended by the 64th World Medical Association General Assembly, 2013 [10] and was approved by the Ethics Committee of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine (Ethics Committee No 2019/12, August 22, 2019).

Inclusion criteria: hepatorenal syndrome type I and following the AKI criteria; alcoholic etiology of liver cirrhosis; patients age more than 20 and less than 65 years.

Exclusion criteria: chronic kidney disease, age less than 29 and more than 60 years old, viral etiology of cirrhosis (all patients were tested anti-HCV and HBsAg by ELISA method when admitted to the hospital), surgical interventions and gastrointestinal bleeding during the last 8 weeks, acute alcoholic intoxication, acute portal vein thrombosis, obstructive jaundice, decompensation of concomitant cardio-vascular pathology.

HRS was diagnosed based on criteria of the Clinical Guidelines on Liver Cirrhosis and Its Complications of the Ministry

of Health of Ukraine, № 751, 2012, and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis, 2018 [10].

According to these guidelines, all enrolled patients with ALC and HRS type I (n=161) were prescribed albumin intravenously (i/v) at the same dosage for both groups (1 g/kg per day on the first day of treatment and 20-40 g/day during the next six days) and terlipressin. The terlipressin dosage differed depending on the patients group: group 1 (control) (n=79) – received terlipressin at the standard dosage of 3 mg/24 hours by continuous i/v administration for 7 days. In the case of the target level of 133 mmol/l for sCr was not reached, the terlipressin dose was modified by the response-guided titration method [9]. If sCr level decreased less than 25% from the baseline, the dose was gradually increased but did not exceed 12 mg/24 hours.

The dose of terlipressin in the group 2 (study) (n=82) was not fixed and varied depending on the clinical effect achieved. Clinical effect was considered positive when the level of serum creatinine (sCr) gained 133 mmol/l [11]. The response to treatment in both groups was evaluated every 48 hours.

The stage of AKI was diagnosed using the criteria of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012. Namely, stage I (AKI-I): glomerular filtration rate (GFR) ≥ 60 ; stage II (AKI-II): GFR=16-59; stage III (AKI-III): GFR ≤ 15 [7]. GFR was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula, ml/min/1.73 m² [12].

The risk of short term mortality (within the first 29 days) was prognosed by Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score: MELD=9,6 * ln (sCr, mg/dl) + 3,8 * ln (billirubine, mg/dl) + 11,2 * ln (INR, international normalized ratio) + 6,4. MELD score interpretation: ≤ 10 – low risk; 11-18 – moderate risk; 19-24 – high risk; ≥ 25 – very high risk [13].

Statistical processing of the study results was carried out using the open source software RStudio IDE 1.3. The Shapiro-Wilk test was used in normality analysis to examine the distribution of numerical data. To assess the difference between groups, Student's t-test for independent samples was used. To measure the degree of linear dependence between the values of the indices in the groups, the Pearson correlation coefficient (r) was used for parametric values, and the chi-square criteria (χ^2) for nonparametric ones. The assessment of patients' survival was performed using the Kaplan-Meier estimator. The statistics are given in the format $M \pm \sigma$. The level of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results and discussion. The patients were 29 to 60 years old at the time of inclusion to the study. The average duration of the alcoholic liver cirrhosis (ALC) was (3.52 \pm 1.53) years; average history of alcohol abuse - (8.42 \pm 3.53) years; gender distribution was: 78.9% (n=127) males and 21.1% (n=34) - females.

At the time of the study launch, there were no significant differences in clinical and laboratory data between the two groups. The severity of AKI in both groups was approximately the same, as is shown in Table 1.

Table 1. The distribution of AKI stages in examined patients with hepatorenal syndrome type I

	AKI-I	AKI-II	AKI-III
Group 1, n (male/female)	26 (19/7)	27 (21/6)	26 (23/3)
Group 2, n (male/female)	25 (20/5)	29 (21/8)	28 (23/5)

note: the figures are given excluding the dropped out patients

Table 2. Clinical and laboratory data of AKI-II patients with hepatorenal syndrome type I

Clinical and laboratory data	Group 1, AKI-II (n=27)		Group 2, AKI-II (n=29)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Systolic blood pressure, mm Hg	92,37±6,69	108,58±9,93*	95,75±7,09	104,78±8,03*
GFR, ml/min	25,24±8,26	35,01±13,08*	24,42±6,84	48,82±14,04*/**
Urine, ml/day	888,67±113,99	1114,74±424,5*	837,35±164,73	1235,32±441,36*/**
Serum Na, mmol/L	119,73±34,83	128,57±21,07*	121,36±34,41	132,64±5,05*
Child-Pugh score	9,79±1,49	8,09±0,91	9,92±2,12	8,76±2,41
MELD score	24,87±6,05	19,42±8,01 *	25,24±5,65	17,23±7,18**

note: * - the difference is significant in comparison with the indices before the treatment ($p < 0.05$);

** - the difference is significant in comparison with the indices after the treatment in group 1 ($p < 0.05$)

Table 3. Clinical and laboratory data of AKI-III patients with hepatorenal syndrome type I

Clinical and laboratory data	Group 1, AKI-III (n=26)		Group 2, AKI-III (n=28)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Systolic blood pressure, mm Hg	72,26±5,58	80,47±8,82 *	68,64±7,09	84,34±7,02*
GFR, ml/min	14,13±7,25	20,71±12,03*	14,34±5,53	23,01±13,12*/**
Urine, ml/day	637,35±154,33	914,25±324,6*	588,56±113,98	1035,32±342,24*/**
Serum Na, mmol/L	112,84±32,53	122,47±5,08*	114,37±35,19	125,52±9,14*/**
Child-Pugh score	12,68±1,35	11,07±0,93	11,91±2,13	11,06±2,39
MELD score	34,87±5,04	28,23±6,23*	35,14±5,29	24,42±8,01*/**

note: * - the difference is significant in comparison with the indices before the treatment ($p < 0.05$);

** - the difference is significant in comparison with the indices after the treatment in group 1 ($p < 0.05$)

Table 4. Response to the terlipressin therapy in examined patients with hepatorenal syndrome type I

Response to the treatment	Group 1 (n=79)	Group 2 (n=82)
Complete response, n (%)	53 (66,1%)	67 (81,7%)*
Recurrence of HRS, n (%)	32 (40,5%)	19 (23,2%)*
Short term survival (3 months), n (%)	29 (36,7%)	45 (54,9%)*

note: * - the difference is significant in comparison with group 1 ($p < 0.05$)

The effective dose of terlipressin for patients with AKI-I of the group 2 (n=25) was 3 mg/24; for patients with AKI-II of the group 2 (n=29) - 6 mg/24; for patients with AKI-III of the group 2 (n=28) - 12 mg/24.

For AKI-I, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$) for the effective terlipressin dosage in the control and study groups. The dosage of 3 mg/24 hours was enough to achieve the target level of sCr for both groups.

GFR, serum Na and daily urine volume significantly improved in the group 2, as compared with the group 1 ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference in the number of points by the Child-Pugh scale before and after treatment in both groups ($p > 0.05$), whereas MELD score was significantly reduced only in the second group ($p < 0.05$) (Tables 2 and 3).

Our study revealed a complete response rate of 81,7% in the reversal of HRS in the group 2 compared to the group 1 which showed a lower response rate at 66,1% ($p < 0.05$). The relapse of HRS occurred in 40,5% in the group 1 and in 23,2% in the group 2 ($p < 0.05$). Short term survival was significantly higher for the group 2 (54,9%) as compared to the group 1 (36,7%) ($p < 0.05$) on the intention to treat analysis (Table 4).

Our results suggest that terlipressin in the correct dosage is more effective, likely because it promotes vasoconstriction in both systemic and splanchnic blood vessels, and dilates intrahepatic portal vessels, reducing portal hypertension on the very initial stages. The kidney blood flow and function could be corrected by the appropriate dosage of terlipressin according to the AKI stage caused by HRS.

Study drop outs. The drop out of our study was 14 patients in total. Five persons with AKI-I from the group 1 and 3 persons with AKI-I from group 2 have discontinued the therapy because of the sudden drinking period followed by the Wernicke's encephalopathy and subsequent death. A 54 years old male AKI-III patient from group 2 with a history of smoking for more than 20 years has stopped the treatment because of the adverse effects of terlipressin resulted in ischemic heart disease attack. Two persons with AKI-I from group 1 and 3 AKI-I persons from group 2 dropped out of the study because of the development of other severe complications of liver cirrhosis (spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, gastro-esophageal bleeding).

Study limitations. Despite terlipressin is the best option to cure HRS nowadays, some restrictions should be considered. Terlipressin-induced ischemic complications affecting the cardiovascular system, abdominal organs, and limbs have been reported[14]. Common risk factors for the development of these complications were the presence of diabetes, preexisting coronary artery stenosis, dyslipidemia, hypertension, and smoking status. We considered all of this as the exclusion criteria for our research (chronic concomitant diseases) but smoking. There was one patient only in our study, who developed this kind of complication and he was a smoker. The high cost of terlipressin is also an important limitation which makes this life-saving medication unavailable for some patients.

Study advantages. The benefit of our study is the recruitment of patients at the Chernivtsi Oblast Narcology Dispensary. All enrolled patients were examined by narcologists and diagnosed with alcoholism, which confirmed the alcoholic etiology of cirrhosis in them. Normally this information is quite confidential and is not easily available from the gastroenterology departments.

Conclusions. The effective dosage of terlipressin for patients with hepatorenal syndrome type I differs depending on the stage of acute kidney injury: the dosage of 3 mg/24 is recommended for the stage I; 6 mg/24 – for the stage II; 12 mg/24 – for the stage III. This modified treatment reduces the recurrence of the disease and increases the short term survival of patients.

REFERENCES

1. Fagundes C., Gines P. Hepatorenal syndrome: A severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – №59. – P. 874–885.
2. Arroyo V., Gines P., Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology.* – 2016. – №23. – P. 164-176. doi: 10.1002/hep.510230122.
3. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* – 2018. – №48 (Suppl. 1). – S93-S103. doi: 10.1038/nrneph.2011.96.
4. Utako P., Emyoo T., Anothaisintawee T., Yamashiki N., Thakinstian A., Sobhonslidsuk A., *Clinical Outcomes after Liver Transplantation for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *BioMed Research International (e-journal).* -2018. – 8 p. doi:10.1155/2018/5362810
5. Boyer T., Sanyal A., Garcia-Tsao G., et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J. Hepatol.* - 2015. - №55. – P. 315-321.
6. Gluud L., Christensen K., Christensen E., Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for

hepatorenal syndrome. *Hepatol.* 2010. - №51. – P. 576-584. doi 10.1002/hep.23286.

7. Neri, S., Pulvirenti D., Malaguarnera M., et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig. Dis. Sci.* – 2008. - №53. – P. 830-835. doi: 10.1186/s40064-015-1625-z.
8. Gines P., Schrier R. Renal failure in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* - 2018. - №361. – P. 1279-1290. doi: 10.1056/NEJMra0809139.
9. Schuck, R. N., Pacanowski, M., Kim, S., Madabushi, R., & Zineh, I. Use of Titration as a Therapeutic Individualization Strategy: An Analysis of Food and Drug Administration-Approved Drugs. *Clinical and translational science.* – 2019. - №12(3). – P. 236–239. <https://doi.org/10.1111/cts.12626>
10. WMA declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. *Wma.net/policies-post.* 9th July 2018.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* – 2018. - №69. – P. 154–181. doi: 10.101.j.jhep.2018.03.018
12. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* – 2012. - №1(2). P. 8.
13. Kartoun Uri; Corey A., Kathleen E; Simon A., et al. The MELD-Plus: A generalizable prediction risk score in cirrhosis. *PLoS ONE* - 2017. - №12(10): e0186301. <https://doi.org/>
14. Sarma P, Muktesh G, Singh RS, Mishra A, Singh A, Ruhela RK, Kumar H, Dhaka N, Medhi B. Terlipressin-Induced ischemic complications: A systematic review of published case reports. *J Pharmacol Pharmacother [serial online].* - 2018. - №9. – P. 76-85.

SUMMARY

MODIFIED TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME TYPE I DEPENDING ON THE STAGE OF ACUTE KIDNEY INJURY

Slyvka N., Rusnak I., Zub L., Kulachek Y., Kulachek V., Al Salama M., Rovinskyi O.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Hepatorenal syndrome is a severe complication of liver cirrhosis which is difficult to treat because of a very fast course and lack of adequate dosing recommendations due to the stage of the disease. In this study we aimed to refine the treatment of hepatorenal syndrome type I by modifying the dose of terlipressin, depending on the stage of acute kidney injury (AKI).

Objective – to improve the treatment method of hepatorenal syndrome type I in patients with alcoholic liver cirrhosis by selecting the dose of terlipressin depending on the stage of acute kidney injury.

For this study were enrolled 161 patients with diagnosis alcoholic liver cirrhosis, complicated with the hepatorenal syndrome. All patients were randomly divided into control (group 1) (n=79) and study (group 2) (n=82) groups depending on the treatment received (terlipressin in the standard dosage or modified by the response-guided titration method). If the serum creatinine level decreased less than 25% from the baseline, the dose of terlipressin was gradually increased but did not accede 12 mg/24 hours. The stage of AKI was diagnosed using the criteria of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012. The

risk of short term mortality (within the first 29 days) was prognosed by Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score.

The kidney function improved better in persons with a modified dose of terlipressin: the complete response rate in them was 81.7%. The response rate in those who received the standard treatment, was 66.7% only ($p < 0.05$). It was found that the effective dosage of terlipressin is 3 mg/24 for AKI stage I; 6 mg/24 – for AKI stage II; 12 mg/24 – for AKI stage III. The relapse of the disease occurred only in 23.2% patients with modified treatment against 40.1% in the control group ($p < 0.05$). Short term survival was also significantly higher in the study group – 54.9%, while in the control group it was 37% only ($p < 0.05$).

Thus, correction of terlipressin dosage could improve the results of the treatment and reduce mortality in patients with hepatorenal syndrome type I.

Keywords: hepatorenal syndrome, alcoholic liver cirrhosis, terlipressin, acute kidney injury.

РЕЗЮМЕ

МОДИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ТИПА I В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Сливка Н., Руснак И.Т., Зуб Л.А., Кулачек Я.В.,
Кулачек В.Т., Аль Салама М.В.О., Ровинский А.А.

Высшее государственное образовательное учреждение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Гепаторенальный синдром - тяжелое осложнение цирроза печени, которое трудно поддается лечению в связи с очень быстрым течением и отсутствием адекватных рекомендаций по дозированию соответственно стадии заболевания.

Цель исследования - усовершенствовать методику лечения гепаторенального синдрома I типа у больных алкогольным циррозом печени путем выбора дозы терлипрессина в зависимости от стадии острого повреждения почек.

В исследовании приняли участие 161 пациент с диагнозом "алкогольный цирроз печени, осложненный гепаторенальным синдромом". В зависимости от полученного лечения (терлипрессин в стандартной дозировке или в модифицированной методом титрования по ответу на лечение), пациенты разделены на контрольную ($n=79$) и исследуемую ($n=82$) группы. При снижении уровня креатинина в сыворотке менее чем на 25% от исходного уровня дозу терлипрессина постепенно увеличивали, не превышая 12 мг/24 часа. Стадия острого повреждения почек (ОПП) диагностирована с использованием критериев клинического руководства по острой почечной недостаточности «Клиническое заболевание почек», (KDIGO 2012). Риск краткосрочной смертности в течение первых 29 дней прогнозировали по шкале модели конечной стадии болезни печени (MELD).

В результате исследования у пациентов с модифицированной дозой терлипрессина наблюдалось улучшение функции почек: частота ответов составила 81,7%. Частота ответов у пациентов со стандартным лечением составила только 66,7% ($p=0,05$). Выявлено, что эффективная дозировка терлипрессина составляет 3 мг/24 для ОПП I стадии; 6 мг/24 - для ОПП II стадии; 12 мг/24 - для ОПП III стадии. Рецидив заболевания наблюдался у 23,2% пациентов с модифицированной терапией против 40,1% в контрольной

группе ($p < 0,05$). Краткосрочная выживаемость также была значительно выше в основной группе - 54,9%, тогда как в контрольной группе она составила только 37% ($p=0,05$).

Таким образом, коррекция дозировки терлипрессина, по всей вероятности, способствует улучшению результатов лечения и понижению смертности пациентов с гепаторенальным синдромом I типа.

რეზიუმე

I ტიპის ჰეპატორენული სინდრომის მოდიფიცირებული მკურნალობა თირკმლების მწვავე დაზიანების სტადიის გათვალისწინებით

ნ.სლივკა, ი.რუსნაკი, ლ.ზუბი, ი.კულაჩეკი, ვ.კულაჩეკი,
ვ.ალ სალამა, ო.როვინსკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ჩერნოვიცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა I ტიპის ჰეპატორენული სინდრომის მკურნალობის მეთოდის სრულყოფა პაციენტებში ალკოჰოლური ციროზით ტერლიპრესინის დოზის შერჩევის გზით თირკმლების მწვავე დაზიანების სტადიის გათვალისწინებით.

კვლევაში მონაწილეობდა 161 პაციენტი ჰეპატორენული სინდრომით გართულებული ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზის დიაგნოზით. პაციენტები, მიღებული მკურნალობისაგან დამოკიდებულებით (ტერლიპრესინი სტანდარტული დოზირებით, ან ტიტრაციის მოდიფიცირებული მეთოდით მკურნალობაზე პასუხის მიხედვით), შემთხვევითობის პრინციპით დაიყო საკონტროლო ($n=79$) და საკვლევი ($n=82$) ჯგუფებად. სისხლის შრტაში კრეატინინის დონის შემცირებისას 25%-ზე მეტად, საწყის დონესთან შედარებით, ტერლიპრესინის დოზა თანდათან იზრდებოდა, მაგრამ არაუმეტეს 12 მგ/24 სთ-ში. თირკმლების მწვავე დაზიანების სტადია დიაგნოსტირებული იყო გაიდალანის "თირკმლების კლინიკური დაავადება" კრიტერიუმების მიხედვით თირკმლის მწვავე უკმარისობასთან დაკავშირებით (KDIGO 2012). მოკლევადიანი სიკვდილობის (პირველი 29 დღის განმავლობაში) რისკის პროგნოზი ხორციელდებოდა ღვიძლის დაავადების საბოლოო სტადიის მოდელის სკალის მიხედვით (MELD).

კვლევის შედეგად პაციენტებში ტერლიპრესინის მოდიფიცირებული დოზით აღინიშნებოდა თირკმლის ფუნქციის გაუმჯობესება: პასუხების სიხშირემ შეადგინა 81,7%. პასუხების სიხშირე პაციენტებში სტადარტული მკურნალობით იყო მხოლოდ 66,7% ($p=0,05$). გამოვლენილია, რომ ტერლიპრესინის ეფექტური დოზირება შეადგენს: თირკმლის მწვავე უკმარისობის I სტადიაზე - 3 მგ/24სთ, II სტადიაზე - 6 მგ/24სთ, III სტადიაზე - 12 მგ/24სთ. დაავადების რეციდივი განუვითარდა მოდიფიცირებულ თერაპიაზე მყოფი პაციენტების 23,2%-ს, საკონტროლო ჯგუფში კი - 40,1%-ს ($p < 0,05$). მოკლევადიანი სიცოცხლისუნარიანობა, ასევე, მნიშვნელოვნად მეტი იყო ძირითად ჯგუფში - 54,9%, საკონტროლო ჯგუფში კი - 37% ($p=0,05$).

ამრიგად, ტერლიპრესინის დოზირების კორექცია, როგორც ჩანს, ხელს უწყობს მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესებას და I ტიპის ჰეპატორენული სინდრომის მქონე პაციენტების სიკვდილობის შემცირებას.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

Гнатишин Н.С., Бuzдыган Е.Н., Черначук С.В., Кульчицкая Е.Н.

Винницкий национальный медицинский университет, Украина

Биполярное аффективное расстройство (БАР) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной психиатрической науки и практики. БАР характеризуется ранним началом, хроническим рецидивирующим течением, выраженной социальной дезадаптацией больных и продолжительной нетрудоспособностью, высокими уровнями психиатрической и наркологической коморбидности и суицидального риска, а также сокращением продолжительности жизни пациентов в среднем на 10 лет [5-7,11,17].

В последние десятилетия все большее внимание исследователей привлекают изменения когнитивного функционирования больных БАР. Когнитивные расстройства представляют собой важную составную часть общих патологических изменений при БАР; спектр психопатологических феноменов при этом включает нарушения формальных характеристик мышления и его содержания, внимания, памяти и исполнительских функций [2,20]. Установлено, что когнитивные расстройства при БАР тесно ассоциированы с аффективными нарушениями и усугубляются при наличии выраженной маниакальной симптоматики и отягощенного преморбиды [12,14]. Стержневая симптоматика когнитивных расстройств при БАР базируется на нарушениях концентрации внимания, моторики и памяти [21]. В ряде исследований была показана связь когнитивных расстройств при БАР, в частности, дефицита исполнительских функций, внимания и памяти со структурными морфологическими изменениями в мозге [1,3,4]. Эти нарушения могут выявляться не только на нозологическом, а и на донозологическом уровне, начиная с раннего детского возраста; при этом структура когнитивных расстройств, включающая нарушения вербального обучения, рабочей памяти, скорости обработки информации, исполнительской функции и внимания у детей была аналогичной таковой у взрослых [8,10,13,15].

При этом особенности когнитивного функционирования при БАР изучены недостаточно полно, а методология когнитивного восстановления и реабилитации пациентов практически не разработаны [18]. Это обуславливает актуальность, научную и практическую ценность исследований особенностей когнитивного функционирования при БАР.

Целью настоящего исследования явилось определение особенностей когнитивного функционирования в депрессивной фазе биполярного аффективного расстройства с учетом гендерного фактора.

Материал и методы. На основании информированного согласия с соблюдением принципов биомедицинской этики нами были клинически обследованы 66 больных БАР (27 мужчин и 39 женщин), находившихся на лечении в Винницкой областной психоневрологической больнице им. А.И. Ющенко в период с 2016 по 2020 годы в связи с текущим эпизодом легкой или умеренной депрессии (код МКБ-10 F31.3). Средний возраст обследованных составил $33,4 \pm 7,8$ лет (мужчин $34,8 \pm 5,9$ лет, женщин $32,5 \pm 8,7$ лет $p > 0,05$), средняя продолжительность заболевания на

момент обследования составила $9,6 \pm 2,5$ лет (у мужчин $10,6 \pm 2,3$ лет, у женщин $8,9 \pm 3,0$ лет, $p > 0,05$). Обследование проведено с использованием теста ТМТ (Trail Making Test), предусматривающего задания соединить указанные точки в количестве 25 с максимальной скоростью (ТМТ-А) и соединить числа и буквы в правильной последовательности (ТМТ-В) с фиксацией затраченного времени с использованием сертифицированного секундомера с точностью до 0,1 секунды [16]; теста вербальной беглости, состоящего из двух частей: для оценки фонемной беглости (буквенной скорости) по способности создавать максимальное количество слов, начинающихся на определенную букву (в данном тесте «К» и «П»), и для оценки семантической беглости (категориальная скорость) по способности обследуемого создавать максимальное количество уникальных слов в семантической категории (количество слов, принадлежащих категориям «Мужские имена» и «Фрукты или мебель»), на выполнение теста отводилось 60 секунд [9], а также теста Струпа (Stroop Color-Word Test), состоящего из четырех субтестов: первый предусматривает чтение названий цветов, напечатанных черным цветом (ЧНЦч), и состоит в назывании 100 слов, означающих четыре основных цвета, напечатанных черным цветом на белом фоне с максимально возможной скоростью, второй субтест (называния цветов – НЦ) состоит в предъявлении обследуемому 100 стандартных цветных фигур с заданием называть цвета фигур с максимальной скоростью, третий субтест предполагает чтение названий цветов, цвет шрифта которых отличается от значения слова (ЧНЦо), при этом обследуемому предъявляется 100 слов, означающих четыре основных цвета, которые необходимо читать максимально быстро, четвертый субтест – называние цвета слова, где цвет шрифта отличается от значения слова (НЦСо) с называнием цвета шрифта, которым напечатано слово с максимальной скоростью, с фиксацией времени с помощью сертифицированного секундомера с точностью до 0,1 сек. [19]. Анализ различий в показателях выполнен с помощью непараметрического теста Манна-Уитни, оценка характера распределения признаков – с помощью теста Шапиро-Уилка.

Результаты и обсуждение. Проанализирована структура клинической симптоматики со стороны когнитивной сферы с учетом гендерного фактора. Результаты анализа представлены на рис. 1.

В структуре когнитивной клинической симптоматики у пациентов с БАР в депрессивной фазе преобладали проявления замедленного мышления: они выявлены у всех обследованных больных. Нарушения концентрации внимания чаще встречались у мужчин: 88,9% против 82,1% у женщин, однако, эти различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Трудности планирования и принятия решений отмечали 85,2% мужчин и 79,5% женщин, гендерные различия также статистически не значимы ($p > 0,05$). Наименее распространенным симптомом оказалась ригидность мышления: она была выявлена у 81,5% мужчин и у 59,0% женщин; гендерные различия статистически значимы ($p < 0,05$).

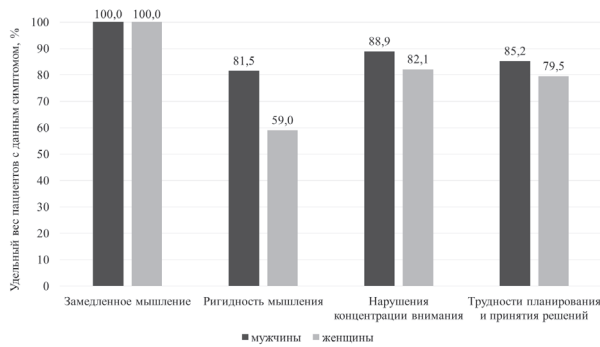


Рис. 1. Структура клинической симптоматики со стороны когнитивной сферы у больных БАР в депрессивной фазе

Для больных БАР во время депрессивной фазы характерно существенное увеличение времени выполнения обеих субтестов ТМТ (таблица 1).

Из данных таблицы 1 видно, что среднее время выполнения субтеста А (соединение чисел от 1 до 25 в порядке возрастания) у мужчин, больных БАР, составило $101,0 \pm 13,6$ сек. при нормативном показателе 29 сек. и крайнем значении нормы в 78 сек. У женщин время выполнения субтеста ТМТ-А меньше, чем у мужчин – $98,9 \pm 8,9$ сек., но различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Среднее время выполнения субтеста ТМТ-В у больных БАР также примерно на треть превышает верхнюю границу нормы (273 сек.): у мужчин оно составило $333,5 \pm 17,9$ сек., а у женщин – $331,3 \pm 12,9$ сек. Различия во времени выполнения субтеста ТМТ-В, как и ТМТ-А, у мужчин и у женщин статистически значимо не отличаются ($p > 0,05$).

У больных БАР в депрессивной фазе выявлено существенное снижение эффективности выполнения теста вербальной беглости, как относительно фонетической, так и семантической вербальной беглости (таблица 2).

Показатели фонетической вербальной беглости (называние слов, начинающихся с определенной буквы) у больных БАР значительно снижены. Так, при среднем нормативном показателе в 20 слов, показатели выполнения субтеста «Ко-

личество слов на букву «К» у мужчин составило $12,1 \pm 2,3$ слов, у женщин – $12,9 \pm 1,6$ слов. Гендерные различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Показатели выполнения субтеста «Количество слов на букву «П» у мужчин составило $10,5 \pm 2,4$ слова, у женщин $10,8 \pm 1,8$ слова ($p > 0,05$).

Показатели семантической вербальной беглости у больных БАР в депрессивной фазе оказались еще более низкими. Так, при среднем нормативном показателе у мужчин данной возрастной группы от 38 до 42 слов (в зависимости от образования), у больных БАР этот показатель составил по субтесту «Мужские имена» $11,2 \pm 2,1$ слов, по субтесту «Фрукты/мебель» $10,4 \pm 2,3$ слова, у женщин – соответственно $11,9 \pm 1,5$ слов и $10,7 \pm 1,6$ слов. Гендерные различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

У больных БАР в депрессивной фазе выявлено также существенное ухудшение показателей выполнения теста Струпа (таблица 3).

Во время депрессивной фазы БАР выявлено значительное общее замедление выполнения всех субтестов. В наибольшей степени эта тенденция проявилась при чтении названий цветов, где цвет шрифта отличается от значения слова (ЧНЦо): среднее время выполнения этого субтеста у мужчин составило $166,1 \pm 12,7$ сек., у женщин – $164,4 \pm 8,8$ сек. при среднем нормативном значении 113 сек. (гендерные различия статистически не значимы). С существенным замедлением больные БАР выполняют также название цветов слова, где цвет шрифта отличается от значения слова (НЦСо): показатель выполнения этого субтеста у мужчин составил $68,2 \pm 8,7$ сек., у женщин – $66,7 \pm 5,6$ сек. при среднем нормативном показателе 36 сек. (гендерные различия не значимы). Среднее время чтения названий цветов, напечатанных черным цветом (ЧНЦч), составил у мужчин $69,4 \pm 9,1$ сек., у женщин – $67,8 \pm 5,8$ сек. ($p > 0,05$) при среднем нормативном значении 47 сек. Среднее время названия цветов (НЦ) у мужчин, больных БАР, составило $100,8 \pm 6,2$ сек., у женщин – $101,6 \pm 5,2$ сек. ($p > 0,05$) при среднем нормативном показателе 70 сек.

Показатель ригидности/гибкости контроля, представляющий собой разницу во времени выполнения третьего

Таблица 1. Показатели выполнения теста ТМТ у пациентов с БАР во время депрессивной фазы

Тест	Мужчины					Женщины					p
	Ср. значение	СКВ	Медиана	Квартили		Ср. значение	СКВ	Медиана	Квартили		
				Верхний	Нижний				Верхний	Нижний	
ТМТ-А	101,0	13,6	96,0	90,0	110,0	98,9	8,9	96,0	92,0	106,0	>0,05
ТМТ-В	333,5	17,9	326,0	320,0	348,0	331,3	12,9	326,0	320,0	342,0	>0,05

Таблица 2. Показатели выполнения теста вербальной беглости у пациентов с БАР во время депрессивной фазы

Тест	Мужчины					Женщины					p
	Ср. значение	СКВ	Медиана	Квартили		Ср. значение	СКВ	Медиана	Квартили		
				Верхний	Нижний				Верхний	Нижний	
Количество слов на букву «К»	12,1	2,3	13,0	11,0	14,0	12,9	1,6	13,0	12,0	14,0	>0,05
Количество слов на букву «П»	10,5	2,4	11,0	9,0	12,0	10,8	1,8	11,0	9,0	12,0	>0,05
Мужские имена	11,2	2,1	12,0	10,0	13,0	11,9	1,5	12,0	11,0	13,0	>0,05
Фрукты / мебель	10,4	2,3	11,0	9,0	12,0	10,7	1,6	11,0	9,0	12,0	>0,05

Таблица 3. Показатели выполнения теста Струпа у пациентов с БАР во время депрессивной фазы

Тест	Мужчины					Женщины					p
	Ср. значение	СКВ	Медиана	Квартили		Ср. значение	СКВ	Медиана	Квартили		
				Верхний	Нижний				Верхний	Нижний	
ЧНЦч	69,4	9,1	68,0	62,0	76,0	67,8	5,8	67,0	64,0	70,0	>0,05
НЦ	100,8	6,2	97,0	96,0	107,0	101,6	5,2	103,0	96,0	106,0	>0,05
ЧНЦо	166,1	12,7	162,0	155,0	177,0	164,4	8,8	162,0	158,0	171,0	>0,05
НЦСо	68,2	8,7	67,0	61,0	74,0	66,7	5,6	66,0	63,0	69,0	>0,05
Показатель ригидности / гибкости контроля	97,9	4,5	97,0	94,0	102,0	97,7	3,6	96,0	95,0	102,0	>0,05
Показатель вербальности	1,5	0,1	1,5	1,4	1,6	1,5	0,1	1,5	1,5	1,6	>0,05

(ЧНЦо) и четвертого (НЦСо) субтестов у обследованных пациентов закономерно оказался высоким: у мужчин он составил $97,9 \pm 4,5$ сек., у женщин – $97,7 \pm 3,6$ сек., различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Показатель вербальности (соотношение времени выполнения субтестов НЦ и ЧНЦч) в депрессивной фазе БАР также достаточно высок: у мужчин и женщин он был одинаков и составил $1,5 \pm 0,1$ сек.

Больные в депрессивной фазе БАР допускают значительное количество ошибок при выполнении теста Струпа. Среднее количество ошибок при чтении названий цветов, напечатанных черным цветом, составило у мужчин $0,4 \pm 0,5$ ед., что вдвое превышает средний нормативный показатель; женщины совершали несколько меньше ошибок – $0,3 \pm 0,5$ ед., но эти различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Среднее количество ошибок при назывании цветов составило соответственно $0,8 \pm 1,0$ ед. и $0,7 \pm 1,0$ ед. ($p > 0,05$), при чтении названий цветов, где цвет шрифта отличается от значения слова – соответственно $1,5 \pm 2,0$ ед. и $1,3 \pm 1,9$ ед. ($p > 0,05$), при назывании цвета слова, где цвет шрифта отличается от значения слова – соответственно $1,1 \pm 1,5$ ед. и $1,0 \pm 1,4$ ед. ($p > 0,05$).

Наличие когнитивных нарушений у пациентов с БАР, начиная с первых эпизодов заболевания, было показано в целом ряде исследований [1,2,10,12,13,18,20,21]. Полученные в нашем исследовании результаты позволяют уточнить и детализировать эти данные.

Существенное превышение нормативного показателя выполнения теста ТМТ-А у обследованных пациентов свидетельствует о сниженной способности к зрительно-моторной обработке информации и ухудшении механической памяти. Эти проявления могут быть связаны с присущим депрессивному состоянию брадипсихизмом и двигательной заторможенностью. Высокие показатели выполнения субтеста ТМТ-В свидетельствуют о имеющихся у больных БАР нарушениях исполнительского функционирования, рабочей памяти и контроля ингибирования. При этом превышение нормативных показателей выполнения обеих субтестов в значительной степени было обусловлено большим количеством ошибок, которые допускали больные. Трудности концентрации внимания и нарушения памяти приводили к тому, что пациенты постоянно сбивались, теряли правильный алгоритм выполнения теста и вынуждены были выполнять его путем многократных повторений одних и тех же этапов. В совокупности эти факторы приводили к значительному увеличению времени выполнения обеих субтестов теста ТМТ.

Аналогично, низкие показатели фонетической и семантической вербальной беглости во время депрессивной фазы БАР отображают общие проявления брадипсихизма и замедления моторной активности, обуславливающие сниженную способность больных к вербальной продукции. Пациенты, особенно с выраженной психической и двигательной заторможенностью, испытывали существенные трудности в подборе слов определенной категории, а также сложности в отнесении того или иного слова к заданной категории слов. Основными ошибками, которые совершали пациенты, были повторы слов и называние слов, не принадлежащих к заданной категории.

Показатели выполнения теста Струпа у больных в депрессивной фазе БАР свидетельствуют о выраженном эффекте интерференции и значительной ригидности процессов познавательного контроля в сочетании с нарушением автоматизации познавательных функций и снижением степени их независимого функционирования.

В целом данные, полученные в нашем исследовании, позволяют говорить о выраженных нарушениях когнитивного функционирования больных БАР в депрессивной фазе, включающих расстройства внимания, памяти, познавательных и исполнительских функций.

Выводы. Исследование особенностей когнитивного функционирования больных БАР в депрессивной фазе, проведенное с использованием тестов ТМТ, вербальной беглости и Струпа, позволило выявить существенные нарушения когнитивных процессов, включающие расстройства внимания, памяти, познавательных и исполнительских функций.

1. В структуре когнитивной клинической симптоматики у пациентов с БАР в депрессивной фазе преобладали проявления замедленного мышления (у 100% больных), нарушения концентрации внимания (88,9% мужчин и 82,1% женщин, $p > 0,05$) и трудности планирования и принятия решений (85,2% мужчин и 79,5% женщин, $p > 0,05$), а наименее распространенным симптомом была ригидность мышления (81,5% мужчин и 59,0% женщин, $p < 0,05$).

2. Анализ выполнения пациентами теста ТМТ выявило существенное увеличение времени выполнения обеих субтестов: ТМТ-А до $101,0 \pm 13,6$ сек. у мужчин и до $98,9 \pm 8,9$ сек., у женщин; ТМТ-В до $333,5 \pm 17,9$ сек. у мужчин и $331,3 \pm 12,9$ сек. у женщин, свидетельствующее о сниженной способности к зрительно-моторной обработке информации, ухудшении механической памяти, нарушениях исполнительского функционирования, рабочей памяти и контроля ингибирования, связанных с брадипсихизмом и моторной

заторможенностью. При этом гендерные различия в показателях выполнения теста ТМТ статистически не значимы.

3. У больных БАР в депрессивной фазе выявлено существенное снижение эффективности выполнения теста вербальной беглости, как относительно фонетической, так и семантической вербальной беглости: показатели выполнения субтеста «Количество слов на букву «К»» у мужчин составило $12,1 \pm 2,3$ слов, у женщин – $12,9 \pm 1,6$ слов ($p > 0,05$), субтеста «Количество слов на букву «П»» – соответственно $10,5 \pm 2,4$ слов, $10,8 \pm 1,8$ слов ($p > 0,05$), субтеста «Мужские имена» – соответственно $11,2 \pm 2,1$ слов и $11,9 \pm 1,5$ слов ($p > 0,05$); субтеста «Фрукты/мебель» – соответственно $10,4 \pm 2,3$ слов и $10,7 \pm 1,6$ слов ($p > 0,05$). Эти изменения отображают общие проявления брадипсихизма и замедления моторной активности, трудности концентрации внимания и нарушения памяти, ассоциированные с депрессивным состоянием.

4. У больных БАР в депрессивной фазе выявлено существенное ухудшение показателей выполнения теста Струпа, в частности, увеличение времени чтения названий цветов, где цвет шрифта отличается от значения слова (ЧНЦо) до $166,1 \pm 12,7$ сек. у мужчин и до $164,4 \pm 8,8$ сек. у женщин; времени называния цветов слова, где цвет шрифта отличается от значения слова (НЦСо) до $68,2 \pm 8,7$ сек. у мужчин и до $66,7 \pm 5,6$ сек. у женщин; времени чтения названий цветов, напечатанных черным цветом (ЧНЦч) до $69,4 \pm 9,1$ сек. у мужчин и до $67,8 \pm 5,8$ сек. у женщин; времени называния цветов (НЦ) до $100,8 \pm 6,2$ сек. у мужчин и до $101,6 \pm 5,2$ сек. у женщин; показателя ригидности / гибкости контроля до $97,9 \pm 4,5$ сек. у мужчин и до $97,7 \pm 3,6$ сек. у женщин; показателя вербальности до $1,5 \pm 0,1$ сек. у мужчин и у женщин, при значительном количестве совершаемых ошибок при выполнении теста: при чтении названий цветов, напечатанных черным цветом до $0,4 \pm 0,5$ ед. у мужчин и до $0,3 \pm 0,5$ ед. у женщин; при назывании цветов соответственно $0,8 \pm 1,0$ ед. и $0,7 \pm 1,0$ ед., при чтении названий цветов, где цвет шрифта отличается от значения слова – соответственно $1,5 \pm 2,0$ ед. и $1,3 \pm 1,9$ ед., при назывании цвета слова, где цвет шрифта отличается от значения слова – соответственно $1,1 \pm 1,5$ ед. и $1,0 \pm 1,4$ ед. Гендерные отличия в показателях выполнения теста статистически не значимы. Особенности выполнения теста Струпа свидетельствуют о выраженном эффекте интерференции и значительной ригидности процессов познавательного контроля в сочетании с нарушением автоматизации познавательных функций и снижением степени их независимого функционирования.

Полученные данные могут быть использованы при разработке лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий при биполярном аффективном расстройстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borges, S.Q., Corrêa, T.X., Trindade, I.O., Amorim, R.F., de Vilhena Toledo, M.A. Cognitive impairment in bipolar disorder Neuroprogression or behavioral variant frontotemporal dementia? // *Dementia & Neuropsychologia*, (2019). 13(4), 475-480.
2. Chakrabarty, T., Alamian, G., Kozicky, J.M., Ivan, J.T., Lakshmi, N.Y. Cognitive functioning in first episode bipolar I disorder patients with and without history of psychosis // *Journal of Affective Disorders*, (2018). 227, 109-116.
3. Del Mar Bonnín, C., Reinares, M., Martínez-Arán, A., Jiménez, E., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., Montejo, L., Vieta, E. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients

With Bipolar Disorder // *International Journal of Neuropsychopharmacology*, (2019). 22(8), 467-477.

4. Del Mar Bonnín, C., Jiménez, E., Solé, B., Torrent, C., Radua, J., Reinares, M., Grande, I., Ruíz, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Vieta, E. Lifetime Psychotic Symptoms, Sub-threshold Depression and Cognitive Impairment as Barriers to Functional Recovery in Patients with Bipolar Disorder // *J Clin Med*, (2019). 8(7), 1046.
5. Forty, L., Ulanova, A., Jones, L., Jones, I., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Farmer, A., McGuffin, P., Lewis, C.M., Hosang, G.M., Rivera, M., Craddock, N. Comorbid medical illness in bipolar disorder // *British Journal of Psychiatry*, (2014). 205, 465-472.
6. Gautam, S., Jain, A., Gautam, M., Gautam, A., Jagawat, T. Clinical Practice Guidelines for Bipolar Affective Disorder (BPAD) in Children and Adolescents // *Indian Journal of Psychiatry*, (2019). 61(2), 294-305.
7. Goldstein, B.I., Birmaher, B., Carlson, G.A., DelBello, M.P., Findling, R.L. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research // *Bipolar Disorders*, (2017). 19(7), 524-43.
8. Lera-Miguel, S., Andres-Perpina, S., Fatjo-Vilas, M., Fannanas, L., Lazaro, L. Two-year follow-up of treated adolescents with early-onset bipolar disorder: Changes in neurocognition // *Journal of Affective Disorders*, (2015). 172, 48-54.
9. Lezak, M.D. *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford, (1995), 198 p.
10. Lima, I.M.M., Peckham, A.D., Johnson S.L. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion // *Clin Psychol Rev*, (2015). 59, 126-136.
11. Mental health: strengthening our response: Information Bulletin of World Health Organisation. Geneva, WHO, (2018). 1-28.
12. Murri, B.M., Respingo, M., Proietti, L., Bugliani, M., Pereira, B., D'Amico, E., Sangregorio, F., Villaa, V., Trincherio, V., Brugnolo, A., Girtler, N., Nobili, F., Amore, M. Cognitive impairment in late life bipolar disorder: Risk factors and clinical outcomes // *Journal of Affective Disorders*, (2019). 257, 166-172.
13. Nieto, R.G., Castellanos, F.X. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder // *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, (2011). 40, 266-280.
14. Peters, A.T., Peckham, A.D., Stange, J.P., Sylvia, L.G., Hansen, N.S., Salcedo, S., Deckersbach, T. Correlates of real world executive dysfunction in bipolar I disorder // *Journal of Psychiatric Research*, (2014). 53, 87-93.
15. Ratheesh, A., Lin, A., Nelson, B., Wood, S.J., Brewer, W., Betts, J., Bechdolf, A. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania – an exploratory study // *Journal of Affective Disorders*, (2013). 147(1-3), 441-445.
16. Reitan, R.M., Wolfson, D. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation (2nd ed.). Neuropsychology Press, Tucson, AZ, (1993), 202 p.
17. Rowland, T.A., Marwaha, S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, (2018). 8(9), 251-69.
18. Sanches, M., Bauer, I.E., Galvez, J.F., Zunta-Soares, G.B., Soares, J.S. The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Current Status and Perspectives // *Am J Ther*, (2015). 22(6), 477-486.
19. Scarpina, F., Tagini, S. The Stroop Color and Word Test // *Front Psychol*, (2017). 8, 557.

20. Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C. et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies / B. Solé, E. Jiménez, C. Torrent et al. // *Int J Neuropsychopharmacol*, (2017). 20(8), 670-680.
21. Zhu, Y., Womer, F.Y., Leng, H., Chang, M., Yin, Z., Wei, Y., Zhou, Q., Fu, S., Deng, X., Li, J., Song, Y., Ma, Y., Sun, X., Bao, J., Wei, S., Jiang, X., Tan, S., Tang, Y., Wang, F. The Relationship Between Cognitive Dysfunction and Symptom Dimensions Across Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder // *Front Psychiatry*, (2019). 10, 253.

SUMMARY

SOME PECULIARITIES OF COGNITIVE DETERIORATIONS IN BIPOLAR DISORDER

Gnatyshyn M., Buzdygan O., Chernachuk S., Kulchytska O.

Vinnitsia National Medical University, Ukraine

The purpose of the study is to explore the peculiarities of cognitive functioning in the depressive phase of BAS, taking into account the gender factor.

The results of the study are based on data from a clinical and psychological examination of 27 men and 39 women with bipolar disorder (BAD) and undergoing treatment at the Yushchenko Vinnytsia Regional Psychoneurological Hospital from 2016 to 2020 in connection with the current episode of mild or moderate depression (ICD-10 code F31.3).

The study revealed significant deteriorations of cognitive processes, including disorders of attention, memory, cognitive and executive functions. In the structure of cognitive clinical symptoms the signs of slow thinking (in 100% of patients), impaired concentration (88.9% of men and 82.1% of women, $p>0.05$), difficulties in planning and decision-making (85.2% and 79.5%, $p>0.05$), less rigid thinking (81.5% and 59.0%, $p<0.05$) dominated. Patients with BAR performed significantly slower tests TMT-A (101.0±13.6 sec. and 98.9±8.9 sec., $P>0.05$) and TMT-B (333.5±17.9 sec. and 331.3±12.9 sec., $p>0.05$), which indicates a reduced ability to visual and motor processing of information, deterioration of mechanical memory, impaired performance, working memory and inhibition control. The verbal fluency test was performed worse: the subtest «Number of words on the letter «K»» (12.1±2.3 words and 12.9±1.6, $p>0.05$), the subtest «Number of words on the letter «P»» (10.5±2.4 words and 10.8±1.8 words, $p>0.05$), the subtest «Male names» (11.2±2.1 words and 11.9±1.5 words), $p>0.05$), the subtest «Fruit and furniture» (10.4±2.3 words and 10.7±1.6 words, $p>0.05$), which is considered to be a consequence of bradypsychism, motor retardation, attention and memory deficit disorder. Also, the increase of time for Stroop test performance: reading names of colors where color of a font differs from a word meaning (166,1±12,7 sec. and 164,4±8,8 sec., $p>0.05$), naming colors, where the font color differs from the meaning of the word (68.2±8.7 sec. and 66.7±5.6 sec., $p>0.05$), reading the names of colors printed in black (69.4±9, 1 sec and 67.8±5.8 sec, $p>0.05$), color naming (100.8±6.2 sec and 101.6±5.2 sec, $p>0.05$), control rigidity/flexibility index (97.9±4.5 sec. and 97.7±3.6 sec., $p>0.05$), verblity index (1.5±0.1 sec., $p>0.05$), which testifies to a distinct effect of interference and significant rigidity of cognitive control processes in combination with a violation of the cognitive functions automatization and a decrease in the degree of their independent functioning.

Keywords: bipolar disorder, cognitive functioning, depression.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

Гнатишин Н.С., Бuzдыган Е.Н., Черначук С.В.,
Кульчицкая Е.Н.

Винницкий национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования – определение особенностей когнитивного функционирования в депрессивной фазе биполярного аффективного расстройства с учетом гендерного фактора.

Результаты исследования основаны на данных клинико-психологического обследования 27 мужчин и 39 женщин, больных биполярным аффективным расстройством (БАР) и находившихся на лечении в Винницкой областной психоневрологической больнице им. А.И. Ющенко с 2016 по 2020 гг. в связи с текущим эпизодом легкой или умеренной депрессии (код МКБ-10 F31.3).

В результате исследования выявлены существенные нарушения когнитивных процессов, включающие расстройства внимания, памяти, познавательных и исполнительских функций. В структуре когнитивной клинической симптоматики преобладали проявления замедленного мышления у всех больных, нарушения концентрации внимания у 88,9% мужчин и у 82,1% женщин ($p>0,05$), трудности планирования и принятия решений – у 85,2% и 79,5%, ($p>0,05$) соответственно, реже выявлялась ригидность мышления - 81,5% и 59,0% ($p<0,05$). Больные БАР существенно медленнее выполняли тесты Trail Making Test: TMT-A (101,0±13,6 сек. и 98,9±8,9 сек., $p>0,05$) и TMT-B (333,5±17,9 сек. и 331,3±12,9 сек., $p>0,05$), что свидетельствует о сниженной способности к зрительно-моторной обработке информации, ухудшении механической памяти, нарушениях исполнительского функционирования, рабочей памяти и контроля ингибирования; хуже выполняли тест вербальной беглости: субтест «Количество слов на букву «К»» (12,1±2,3 слов и 12,9±1,6, $p>0,05$), субтест «Количество слов на букву «П»» (10,5±2,4 слов и 10,8±1,8 слов, $p>0,05$), субтест «Мужские имена» (11,2±2,1 слов и 11,9±1,5 слов, $p>0,05$), субтест «Фрукты/мебель» (10,4±2,3 слов и 10,7±1,6 слов, $p>0,05$), что является следствием брадипсихизма, моторной заторможенности, нарушения внимания и памяти; а также увеличение времени выполнения теста Струпа: чтения названий цветов, где цвет шрифта отличается от значения слова (166,1±12,7 сек. и 164,4±8,8 сек., $p>0,05$), озвучивание цветов слова, где цвет шрифта отличается от значения слова (68,2±8,7 сек. и 66,7±5,6 сек., $p>0,05$), чтения названий цветов, напечатанных черным цветом (69,4±9,1 сек. и 67,8±5,8 сек., $p>0,05$), озвучивание цветов (100,8±6,2 сек. и 101,6±5,2 сек., $p>0,05$), показателя ригидности/гибкости контроля (97,9±4,5 сек. и 97,7±3,6 сек., $p>0,05$), показателя вербальности (1,5±0,1 сек., $p>0,05$), что свидетельствует о выраженном эффекте интерференции и значительной ригидности процессов познавательного контроля в сочетании с нарушением автоматизации познавательных функций и снижением степени их независимого функционирования.

რეზიუმე

ბიპოლარული აფექტური აშლილობის დროს კოგნიტური დარღვევების ზოგიერთი მახასიათებლები

ნ.გნატიშინი, ე.ბუხდივანი, ს.ჩერნაჩუკი, ე.კულჩიციკაია

ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანია ბიპოლარული აფექტური აშლილობის დეპრესიულ ფაზაში კოგნიტური ფუნქციონირების მახასიათებლების შესწავლა გენდერული ფაქტორის გათვალისწინებით.

კვლევის შედეგები ემყარება კლინიკური და ფსიქოლოგიური გამოკვლევის მონაცემებს. გამოკვლევაში მონაწილეობდა 27 მამაკაცი და 39 ქალი ბიპოლარული აფექტური აშლილობით, რომლებიც მკურნალობდნენ ვინიცის ა.ი. იუშენკოს სახ. რეგიონალურ ფსიქონევროლოგიურ საავადმყოფოში 2016 წლიდან 2020 წლამდე არსებულ მსუბუქ და ზომიერ დეპრესიის ეპიზოდებთან დაკავშირებით (ICD-კოდი დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაცია 10 F31.3).

კვლევის შედეგად გამოვლინდა კოგნიტური პროცესების მნიშვნელოვანი დარღვევები, მათ შორის ყურადღების, მესხიერების, შემეცნებითი და შემსრულებელი ფუნქციების დარღვევები. კოგნიტური კლინიკური სიმპტომატიკის სტრუქტურაში ჭარბობდა დაგვიანებული აზროვნების გამოვლენა პაციენტების 100%-ში, კონცენტრაციის და ყურადღების დაქვეითება: მამაკაცებში 88,9%, ქალებში 82,1% ($p < 0,05$), დაგვიანება და გადაწყვეტილების მიღების სირთულეები - 85,2% და 79,5% ($p > 0,05$). აზროვნების რიგიდულობა ნაკლებად ხშირად ვლინდებოდა - 81,5% და 59,0% ($p < 0,05$). ბიპოლარული აფექტური აშლილობის მქონე პაციენტები

მნიშვნელოვნად ნელა ასრულებდნენ თანმიმდევრულად დაკავშირების ტესტის „ა“ ნაწილს ($101,0 \pm 13,6$ წმ. და $98,9 \pm 8,9$ წმ., $p > 0,05$) და თანმიმდევრულად დაკავშირების ტესტის „ბ“ ნაწილს ($333,5 \pm 17,9$ წმ. და $331,3 \pm 12,9$ წმ., $p > 0,05$), რაც მიუთითებს ვიზუალური ინფორმაციის დამუშავების შემცირებულ შესაძლებლობაზე, მექანიკური მესხიერების გაუარესებაზე, მუშაობის ფუნქციონირების, სამუშაო მესხიერების და ინჰიბირების კონტროლის დარღვევაზე; ვერბალური ტესტის შედეგები უარესი აღმოჩნდა: ქვეტესტი „სიტყვების რაოდენობა ასო „კ“-ზე“ ($12,1 \pm 2,3$ სიტყვა და $12,9 \pm 1,6$, $p > 0,05$), ქვეტესტი „სიტყვების რაოდენობა ასო „პ“-ზე“ ($10,5 \pm 2,4$ სიტყვა და $10,8 \pm 1,8$ სიტყვა, $p > 0,05$), ქვეტესტი „მამაკაცის სახელები“ ($11,2 \pm 2,1$ სიტყვა და $11,9 \pm 1,5$ სიტყვა, $p > 0,05$), ქვეტესტი „ხილი/ავეჯი“ ($10,4 \pm 2,3$ სიტყვა და $10,7 \pm 1,6$ სიტყვა, $p > 0,05$), რაც ბრადიფსიქიზის, მოტორული ჩამორჩენილობის, ყურადღების და მესხიერების დაქვეითების შედეგია; ასევე, სტრუქტურის ტესტის შესრულებაზე მეტი დროის დახარჯვა: ფერების დასახელების წაკითხვა, სადაც შრიფტის ფერი განსხვავდება სიტყვის მნიშვნელობისგან ($166,1 \pm 12,7$ წმ. და $164,4 \pm 8,8$ წმ., $p > 0,05$), სიტყვის ფერების თქმა, სადაც შრიფტის ფერი განსხვავდება სიტყვის მნიშვნელობისგან ($68,2 \pm 8,7$ წმ. და $66,7 \pm 5,6$ წმ., $p > 0,05$), ფერების დასახელების წაკითხვა, რომლებიც შავ ფერშია დაბეჭდილი ($69,4 \pm 9,1$ წმ. და $67,8 \pm 5,8$ წმ., $p > 0,05$), ფერების დასახელება ($100,8 \pm 6,2$ წმ. და $101,6 \pm 5,2$ წმ., $p > 0,05$), რიგიდულობის/მოქნილობის კონტროლის მაჩვენებლები ($97,9 \pm 4,5$ წმ. და $97,7 \pm 3,6$ წმ., $p > 0,05$), ვერბალური მაჩვენებელი ($1,5 \pm 0,1$ წმ., $p > 0,05$), რაც მიუთითებს ინტერფერენციის გამოხატულ ეფექტზე და შემეცნებითი კონტროლის პროცესების მნიშვნელოვან რიგიდულობაზე, შემეცნებითი ფუნქციების ავტომატიზაციის დარღვევასთან და მათი დამოუკიდებელი ფუნქციონირების ხარისხის შემცირებასთან ერთად.

THE ROLE OF HIGH-RESOLUTION ULTRASOUND IN THE DIAGNOSTICS OF FACIAL AND NECK SKIN AFTER LASER RESURFACING

Bondarenko I., Privalova E.

Central Research Institute of Radiation Diagnostics, Russian Federation

Hardware cosmetology is developed in a spiral. Manufacturers of equipment improve technologies, new products appear, however, the most popular and top-requested ones are light techniques used for epilation, treatment of pigmented and vascular pathologies, rejuvenation of face, neck and hands [1,2]. Cosmetologist uses the following types of lasers in the practice: ablative and non-ablative, which have both fractional and non-fractional forms. It has become possible for fractional lasers to treat large areas while maintaining the integrity of the skin integument, activating the processes of regeneration, collagen synthesis and angiogenesis through controlled damage [3,4].

When exposed to high energies, it is formed inflammation in the skin, which passes through the stages of alteration, exudation, in the form of edema and erythema from 1 to 3 days, and proliferation from 4 to 21 days at the final stage [5,6]. Scientific researches on ultrasound diagnostics in aesthetic medicine are not numerous and mainly devoted to the diagnosis of complications after contour correction with fillers [7,8]. There is experimental work on visualization of foreign bodies [9]. Therefore, it is of research and practice interest to study the possibilities of high-resolution ultrasound in the diagnostics of tissues after cosmetic procedures at different stages. Data on the ultrasound

image of the skin after combined exposure to it with erbium and neodymium lasers are not provided in the published literature.

The aim is to study the diagnostic and prognostic roles of high-resolution ultrasound at different stages after laser resurfacing.

Material and methods. 25 people were examined before and after combined exposure to the facial and neck skin with high-energy erbium (Er:YAG) and neodymium (Nd:YAG) lasers. Gender composition: 1 man and 24 women aged from 30 to 65 years. The skin of the face and neck was subject to combined exposure to the fractional Nd:YAG and Er:YAG lasers (Nd:YAG in a long-pulse mode and Er:YAG in a cold ablation mode). High-resolution ultrasound examination was performed with linear sensors with a frequency from 10 to 22 MHz and from 6 to 18 MHz, using B-mode, modes of Doppler Technologies (CDI, EC, microV) and compression elastography, before the procedure and after on the 2nd, 7th and 21st days, which corresponded to the periods of exudation and proliferation, as well as after 1.5 months. The parameters of the skin were assessed at standard points on the face and neck using the same equipment modes and parameter settings. The thickness of the epidermis, dermis of the face and neck was measured. All patients signed informed consent prior to the procedure.

The criterion for selection in the group for statistical analysis was the female gender without pronounced somatic and acute dermatological pathology (Table 1). We analyzed quantitative

indicators of the skin and soft tissues of the face and neck, and one qualitative indicator (the degree of vascularization in the mid face) before the procedure and in dynamics after. The analysis of the data obtained was carried out using statistical methods for small dependent groups. For the quantitative parameters of dependent samples, the difference between the measured parameters before and after the procedures was checked for normal distribution using several methods: Shapiro-Wilk test for small sample sizes, the indicators of asymmetry and excess were compared with the corresponding tabular critical values of these indicators at a significance value of 0.05, and box diagrams were also used.

In the case of normality of difference between the respective test pairs of measurements before and after the procedure, the parameters were presented as the mean (M) and standard deviation (SD), and the mean values were compared using the paired Student's t-test for dependent samples in the section by zones. If the hypothesis of normality was rejected, the data were presented as the median (Me) and 25th and 75th percentiles; the comparison of the medians was carried out using the Wilcoxon test.

Results and discussion. On the second day after the procedure, the epidermis and dermis increased in size in the middle third at the point along the mid-pupillary line in the projection of the infraorbital foramen and in the submental area ($p=0,005$, $p<0,0001$) (Tables 2, 3) (Fig. 1-4).

Table 1. Mean values and medians of some characteristics of women who underwent the procedure of combined exposure to erbium and neodymium laser

Parameter	M±SD/Me (25%;75%) (Number 24)
Age, (M±SD)	42,96±8,46
Height, (Me (25%;75%))	167 (165, 168,5)
Weight (M±SD)	60,42±5,58
Body mass index (M±SD)	21,71±2,04

Table 2. Results of ultrasound examination of skin thickness in different anatomical areas of the face and neck before and on the second day after laser exposure

Structure	Before procedure (n=24)	2 nd day after procedure (n=24)	Significance value when compared before the procedure and on the second day after
	M±SD/Me (25%;75%)	M±SD/Me (25%;75%)	
Infraorbital area along the mid-pupillary line			
Epidermis	0,2±0,06	0,25±0,04	0,005*
Dermis	1,75±0,29	2,63±0,33	<0,0001*
Submental area			
Epidermis	0,18±0,05	0,25±0,57	<0,0001*
Dermis	1,17±0,13	1,57±0,23	<0,0001*

where * is indicated based on the paired Student's t-test for dependent samples, ** - based on Wilcoxon test

Table 3. Results of ultrasound examination of skin thickness in different anatomical areas of the face and neck before and after laser exposure

Structure	Before procedure (n=24)	1.5 months after procedure (n=24)	Significance value when compared before the procedure and 1.5 months after
	M±SD/Me (25%;75%)	M±SD/Me (25%;75%)	
Forehead area along the mid-pupillary line			
Epidermis	0,24±0,06	0,23±0,06	0,719*
Dermis	1,7 (0,55; 1,8)	1,6 (1,5; 1,65)	0,036**
Periorbital area along the mid-pupillary line			
Epidermis	0,17 (0,15; 0,2)	0,2 (0,18; 0,23)	0,171**

Dermis	1,15±0,15	0,99±0,13	0,155*
Infraorbital area along the mid-pupillary line			
Epidermis	0,2±0,06	0,23±0,06	0,98*
Dermis	1,8 (1,65; 1,9)	1,9 (1,75; 2,1)	0,00018**
Modiolus projection			
Epidermis	0,19±0,03	0,21±0,05	0,269*
Dermis	1,7 (1,6; 1,8)	1,65 (1,6; 1,7)	0,011**
Oval along the mid-pupillary line			
Epidermis	0,18±0,03	0,17±0,04	0,263*
Dermis	1,5 (1,4; 1,6)	1,5 (1,4; 1,6)	0,778**
Submental area			
Epidermis	0,18±0,05	0,19±0,04	0,526*
Dermis	1,2 (1,05; 1,3)	1,2 (1,15; 1,3)	0,102**
Anterior surface of the neck in the carotid triangle projection			
Epidermis	0,18±0,05	0,18±0,03	0,864*
Dermis	1,2 (1,15; 1,3)	1,3 (1,2; 1,3)	0,021**

where * is indicated based on the paired Student's t-test for dependent samples, ** - based on Wilcoxon test

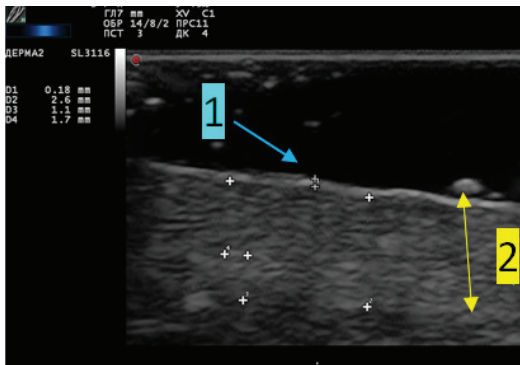


Fig.1 The image shows the skin of a 37-year-old man in the projection of the infraorbital foramen along the mid-pupillary line before the procedure. The study was performed in B-mode on a gel pad with a high-frequency linear transducer with a frequency from 10 to 22 MHz on the surface. Depth of scanning is 7 mm. After shaving, the epidermis is visualized as a homogeneous hyperechoic band of 0.18 mm thick (Arrow 1). The dermis is homogeneous without distinct differentiation into papillary and reticular layers, 2.6 mm in thickness (Arrow 2)

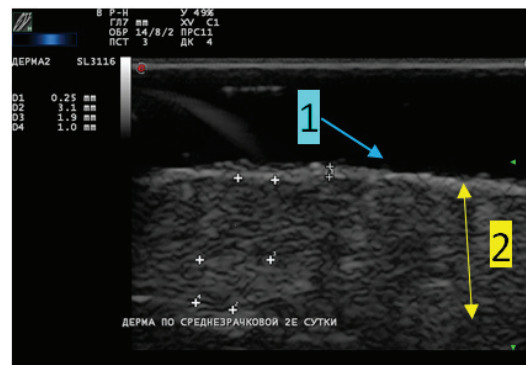


Fig. 2 The image shows the skin of a 37-year-old man in the projection of the infraorbital foramen along the mid-pupillary line on the second day after combined exposure to erbium and neodymium lasers. The study was performed in B-mode on a gel pad with a high-frequency linear transducer with a frequency from 10 to 22 MHz on the surface. Depth of scanning is 7 mm. The epidermis is visualized as a heterogeneous hyperechoic band of 0.25 mm thick with signs of exfoliation (Arrow 1). The dermis is homogeneous, without distinct differentiation into the papillary and reticular layers, 3.1 mm in thickness (Arrow 2)

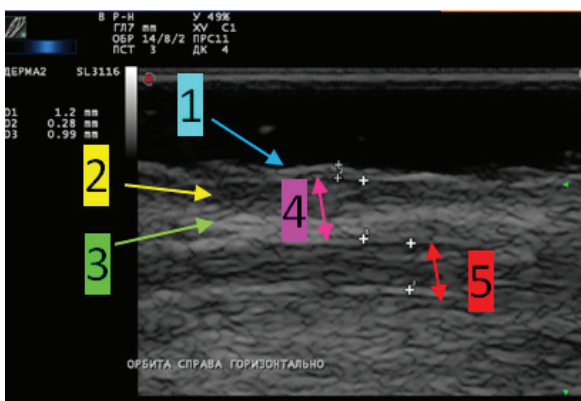


Fig. 3 The image shows a longitudinal section of the skin of a 43-year-old woman in the periorbital area along the mid-pupillary line, parallel to the bony orbital margin before the procedures. The study was performed in B-mode on a gel pad with a high-frequency linear transducer with a frequency from 10 to 22 MHz on the surface. Depth of scanning is 7 mm. The

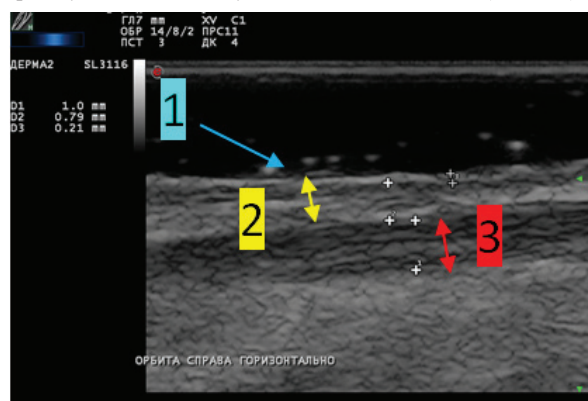


Fig. 4 The image shows a longitudinal section of the skin of a 43-year-old woman in the periorbital area along the mid-pupillary line, parallel to the bony orbital margin on the 21st day after combined exposure to erbium and neodymium lasers. The study was performed in B-mode on a gel pad with a high-frequency linear transducer with a frequency from 10

epidermis is visualized as a heterogeneous hyperechoic band of 0.29 mm thick with signs of exfoliation (Arrow 1). The dermis is heterogeneous, differentiated into hypoechoic papillary (Arrow 2) and hyperechoic reticular (Arrow 3) layers. The tissue thickness from the papillary dermis to the orbicular muscle of the eye is 1.2 mm (Arrow 4). The thickness of the orbicular muscle of the eye is 0.99 mm (Arrow 5)

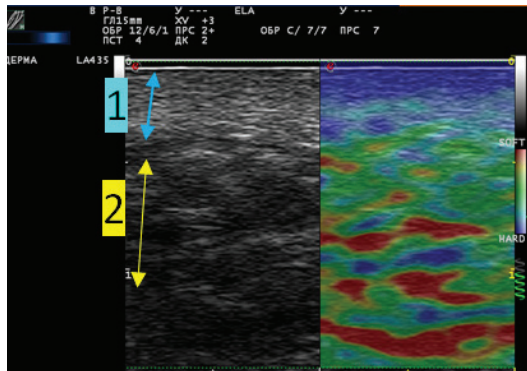


Fig. 5 The image shows the skin of a 37-year-old man in the projection of the infraorbital foramen along the mid-pupillary line before the procedures. The study was performed in the mode of compression elastography with a high-frequency linear transducer with a frequency from 15 to 18 MHz on the surface. Depth of scanning is 15 mm. The dermis (Arrow 1) corresponds to the spectrum of tough tissues, the subcutaneous tissue (Arrow 2) - to medium-tough tissues

The ultrasound image of the increase in skin thickness in the middle and lower third on the second day corresponded to edema of the dermis and exfoliation of the epidermis, which was visualized as a heterogeneous band with multiple small hyperechoic fragments (Fig. 1-2). The differentiation of the dermis into layers is difficult in B-mode during ultrasound examination; the toughness of the tissues corresponds to the

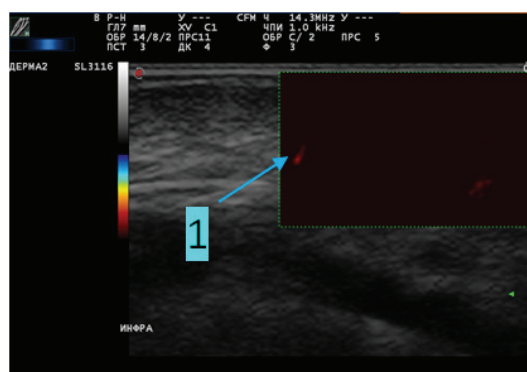


Fig. 7. The image shows a sagittal skin section of a 43-year-old woman in the projection of the infraorbital foramen along the mid-pupillary line before the procedures. The study was performed in the microV mode on a gel pad with a high-frequency linear transducer with a frequency from 10 to 22 MHz on the surface. Depth of scanning is 7 mm. Single vessels are visualized at the level of the border between the dermis and hypodermis (Arrow 1). There are ultrasound signs of decreased vascularization

to 22 MHz on the surface. Depth of scanning is 7 mm. The epidermis (Arrow 1) is visualized as a heterogeneous hyperechoic band of 0.21 mm thick. The dermis is heterogeneous, indistinctly differentiated into layers. The tissue thickness from the papillary dermis to the orbicular muscle of the eye is 0.79 mm (Arrow 2). The thickness of the orbicular muscle of the eye is 1.0 mm (Arrow 3)

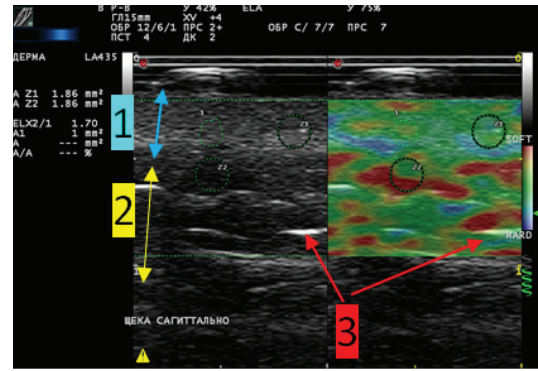


Fig. 6 The image shows the skin of a 37-year-old man in the projection of the infraorbital foramen along the mid-pupillary line on the second day after combined exposure to erbium and neodymium lasers. The study was performed in the mode of compression elastography with a high-frequency linear transducer with a frequency from 15 to 18 MHz on the surface. Depth of scanning is 15 mm. The dermis (Arrow 1) corresponds to the spectrum of medium-tough tissues, the subcutaneous tissue (Arrow 2) - to the soft and medium-tough tissues. Septa are well visualized as hyperechoic linear inclusions (Arrow 3). There are ultrasound signs of edema of dermis and subcutaneous tissue

moderate one during compression elastography (Fig. 5.6). Vascularization is pronounced in the CDI mode in comparison with the baseline before the procedure; it persisted up to 6 weeks (Fig. 7, 8). There haven't been detected differences from the echo structure of the skin before the procedures on the 7th, 21st days and after 1.5 months B-mode and mode of compression elastography.

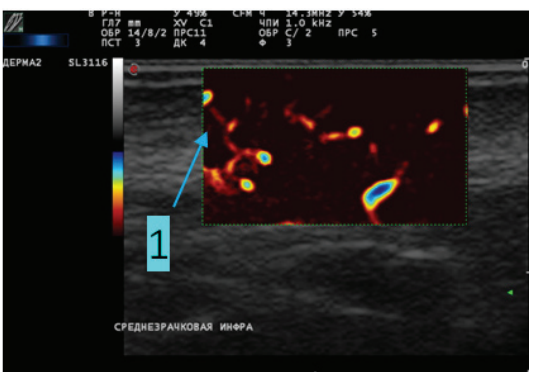


Fig. 8 The image shows a sagittal skin section of a 43-year-old woman in the projection of the infraorbital foramen along the mid-pupillary line on the 7th day after combined exposure to erbium and neodymium lasers. The study was performed in the microV mode on a gel pad with a high-frequency linear transducer with a frequency from 10 to 22 MHz on the surface. Depth of scanning is 7 mm. Multiple vessels are visualized at the level of the border of the dermis and hypodermis, papillary and reticular dermis (Arrow 1). There are ultrasound signs of pronounced vascularization

The data obtained describe the results of changes in the epidermis and dermis in different periods after combined exposure to them with erbium and neodymium lasers. When choosing modes for carrying out procedures, it should be taken into account that the dermis differs in thickness in different areas. It is thicker in the area of the forehead, middle and lower third, than in the periorbital, submental areas and the anterior surface of the neck. When exposed with high energies, areas with thin skin are prone to cicatrization [10].

The ultrasound image shows edema with pronounced vascularization during the period of exudation. Good vascularization is maintained during the proliferation period. The presence of edema, increased vascularization, for example, in case of rosacea in remission, without pronounced clinical manifestations, increase the risk of complications and adverse events associated with the laser exposure [11]. Ultrasound control over the process of exfoliation of the epidermis, dermal edema, vascular reaction allows timely conduct or limit the appointment of repeated procedures. Visualization and dynamic observation of the phases of different periods of inflammation makes it possible to non-invasively assess its completion or, on the contrary, its presence. High-resolution ultrasound examination at the stage of planning the laser correction of age-related changes, as well as after performing the procedures, optimizes the treatment protocol, reduces the risk of developing adverse events and complications.

Conclusions. Typical ultrasound signs during the period of exudation after combined exposure to the facial and neck skin of the patients with erbium and neodymium lasers will include the lack of distinct differentiation into the papillary and reticular layers of the dermis, homogeneous echo structure, thickening, increased vascularization, a decrease in toughness in the elastography mode to the spectrum of subcutaneous fat (SF).

The maximum thickness of the dermis is noted in the mid-face, the minimum thickness is in the infraorbital area and neck.

REFERENCES

1. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics; 2019
2. Robati R.M., Asadi E., Shafiee A., Namazi N., Talebi A. Efficacy of long pulse Nd: YAG laser versus fractional Er: YAG laser in the treatment of hand wrinkles. // *Lasers Med Sci.*-2018.-33:461-467.
3. Kee-Hsin Chen R.N., Ka-Wai Tam., I-fan Chen., Shihping Kevin Huang., Pei-Chuan Tzeng., Hsian-Jenn Wang.. A systematic review of comparative studies of CO₂ and erbium:YAG lasers in resurfacing facial rhytides (wrinkles). // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* – 2016;19(4): 199-204 DOI: 10.1080/14764172.2017.1288261.
4. Hamilton M., Campbell A., Holcomb J.D. Contemporary Laser and Light-Based Rejuvenation Techniques. // *Facial Plast Surg Clin N Am.*- 26 (2018);113-21.
5. Tanghetti E.A. The histology of skin treated with a picosecond alexandrite laser and a fractional lens array. // *Lasers Surg Med* 2016;48(7):646-52.
6. Alster T.S, Wanitphakdeedecha R. Improvement of postfractional laser erythema with light-emitting diode photomodulation. // *Dermatol Surg.*- 2009;35:813-5.
7. Wortsman X.. Identification and Complications of Cosmetic Fillers: Sonography First // *J Ultrasound Med.* – 2015. – Vol.34(7). P.1163-72.
8. Schelke LW, Decates TS, Velthuis PJ. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments // *Journal of Cosmetic Dermatology*; 2018 Dec: Vol. 17, Issue 6: 1019-1024.
9. Privalova E.K., Shumina Y.A., Vasilyev A.Yu., Bondarenko I.N. The Phantom for Studying Foreign Bodies' Echo-Signs // *International Journal of Biomedicine* 10 (2) (2020) 124-128. [http://dx.doi.org/10.21103/Article10\(2\)_OA7](http://dx.doi.org/10.21103/Article10(2)_OA7)
10. Alster T.S, Tanzi E.L. Complications in laser and light surgery. In: Goldberg DJ, editor. *Lasers and Lights*, Volume 2. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 99-112.
11. Graber E.M., Tanzi E.L., Alster T.S., Side Effects and Complications of Fractional Laser Photothermolysis: Experience with 961 Treatments. // *Dermatol Surg.*- 2008;34:301-307.

SUMMARY

THE ROLE OF HIGH-RESOLUTION ULTRASOUND IN THE DIAGNOSTICS OF FACIAL AND NECK SKIN AFTER LASER RESURFACING

Bondarenko I., Privalova E.

Central Research Institute of Radiation Diagnostics, Russian Federation

High-resolution ultrasound (US) was used to examine 25 patients before the procedure and at the 2nd, 7th, 21st days and in 1.5 months after combined exposure to the skin of the face and neck with the Er:YAG laser in cold ablation mode and with the neodymium (Nd:YAG) laser in long pulse mode. The maximum dermis thickness was noted in the middle third (the standard measurement point along the mid-pupillary line in the projection of the infraorbital foramen) and composed 1,75±0,29 mm, the minimum on the neck and in infraorbital area - 1,2 (1,15; 1,3) mm and 1,15±0,15 mm, respectively. On the second day after the procedure, there was a significant increase up to 2,63±0,33 mm in the dermal thickness in the middle third in the projection of the infraorbital foramen and up to 1,57±0,23 mm in the submental area of the neck due to all its layers in comparison with the values given before the procedure (p=0.005, p<0.0001). Visualization of the dermis layers was difficult in B-mode during ultrasound, the toughness of the tissues decreased at compression elastography, pronounced vascularization was detected in the CDI mode in comparison with the initial one before the procedure and persisted up to 6 weeks. The ultrasound image in B-mode corresponded to the initial parameters starting from the 7th day.

Keywords: ultrasound, laser resurfacing, Er:YAG, erbium laser, Nd:YAG, neodymium laser.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ КОЖИ ЛИЦА И ШЕИ ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОГО ОМОЛОЖЕНИЯ

Бондаренко И.Н., Привалова Е.Г.

Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики, Российская Федерация

С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) высокого разрешения обследовано 25 пациентов до процедуры, на 2, 7, 21 день и спустя 1,5 месяца после комбинированного воздействия на кожу лица и шеи эрбиевым (Er:YAG) лазером.

რომ, в режиме холодной абляции, и неодимовым (Nd:YAG) - в длинноимпульсном режиме. Максимальная толщина дермы отмечена в средней трети (стандартная точка измерения по среднезрачковой линии в проекции инфраорбитального отверстия) и составила $1,75 \pm 0,29$ мм, минимальная - на шее и подглазничной области, соответственно $1,2$ ($1,15$; $1,3$) мм и $1,15 \pm 0,15$ мм. На вторые сутки после процедуры отмечалось статистически значимое увеличение толщины дермы в средней трети в проекции инфраорбитального отверстия до

$2,63 \pm 0,33$ мм и в субментальной области шеи - до $1,57 \pm 0,23$ мм, за счет всех ее слоев в сравнении со значениями до процедуры ($p=0,005$, $p<0,0001$). При ультразвуковом исследовании в В-режиме визуализация слоев дермы затруднена, при компрессионной эластографии жесткость тканей уменьшилась, в режиме цветового доплеровского картирования наблюдалась более выраженная васкуляризация в сравнении с исходной до процедуры, сохраняющаяся до 6 недель. С 7 суток УЗИ картина в В-режиме соответствовала исходным показателям.

რეზიუმე

მაღალი გარჩევითობის ულტრაბგერითი კვლევის როლი სახის და კისრის კანის დიაგნოსტიკაში ლაზერული გაახალგაზრდავების შემდეგ

ი.ბონდარენკო, ე.პრივალოვა

სსიკური დიაგნოსტიკის ცენტრალური სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, რუსეთის ფედერაცია

მაღალი გარჩევითობის ულტრაბგერითი კვლევის გამოყენებით გამოკვლეულია 25 პაციენტი პროცედურამდე და მე-2, მე-7, 21-ე დღეს და 1,5 თვის შემდეგ სახისა და კისრის კანზე ერბიუმის (Er:YAG) ლაზერის კომბინირებული გამოყენების შემდეგ, ცივი აბლაციის რეჟიმში და ნეოდიმური (Nd:YAG) ლაზერისა - გრძელ-იმპულსურ რეჟიმში. დერმის მაქსიმალური სისქე აღინიშნა შუა მესამედში (გაზომვის სტანდარტული წერტილი - გუგის შუა სახზე ინფრარობიტული ხვრელის პროექციაზე) და შეადგინა $1,75 \pm 0,29$ მმ, მინიმალური - კისერსა და თვალის ქვეშა მიდამოში, შესაბამისად $1,2$ ($1,15$; $1,3$) მმ და $1,15 \pm 0,15$ მმ.

პროცედურიდან მეორე დღეს, პროცედურამდე

მანვენებლებთან შედარებით, აღინიშნა დერმის სისქის სტატისტიკურად სარწმუნო მომატება შუა მესამედში ინფრარობიტული ხვრელის პროექციაზე $2,63 \pm 0,33$ მმ-მდე, კისრის სუბმენტალურ მიდამოში - $1,57 \pm 0,23$ მმ-მდე, მისი ყველა შრის ხარჯზე ($p=0,005$, $p<0,0001$).

ულტრაბგერითი კვლევისას B-რეჟიმში დერმის ფენების ვიზუალიზაცია გართულებულია; კომპრესიული ელასტოგრაფიისას ქსოვილების სიმტკიცე შემცირდა; კონვერგენტული ფერადი დოპლეროგრაფიისას აღინიშნა უფრო გამოხატული ვასკულარიზაცია, პროცედურამდე დონესთან შედარებით, რაც შენარჩუნდა 6 კვირამდე პერიოდში. მე-7 დღიდან ულტრაბგერითი სურათი B-რეჟიმში შეესაბამებოდა საწყის მანვენებლებს.

EFFECT OF 2,6-DIMETHYLPYRIDINE-N-OXIDE ON THE SEVERITY OF CYTOGENETIC EFFECTS INDUCED BY DIOXIDINE IN BONE MARROW CELLS OF MICE

Vasetska O., Zubko O., Prodanchuk M., Kravchuk O., Zhminko P.

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety,
Ministry of Health of Ukraine (State Enterprise)

The rapid technological development of society at the present stage has led to global pollution of the environment with various types of chemicals that have harmful properties and potential delayed effects, among which a special place is occupied by pesticides. As you know, to protect the crop from pests, pesticides are deliberately introduced into the environment and some of them persist for a long time in various objects (water, soil, air, food), thereby causing irreparable damage to both the inhabitants of the aquatic, soil and ground environment and human health. Based on the entire variety of scientific literature on the mutagenic activity of pesticides, it can be stated briefly that some pesticides used in agriculture and having genotoxic potential are mainly weak mutagens [18,23,27,29]. It should be noted that pesticides that do not have a direct mutagenic effect, for example, azinfosmethyl, diazinon in animals, metribuzin and ametrine in plants, form genotoxic metabolites during metabolism

[18,23,28], which should be taken into account when developing hygienic standards for the initial active substance and assessing the potential risk of its genotoxic metabolites for human health.

The most at risk of pesticides are workers engaged in the production and use of pesticides in agriculture. It was shown that cytogenetic disorders characterized by an increased frequency of chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes were detected in workers who came into contact with pesticides such as ziram, zineb, TMTD (tetramethylthiuram disulfide), benomyl, polychlorocamphene (toxaphene), cotoran (fluometuron), as well as with some organophosphorus insecticides [1], which may indicate an increased risk of reproductive disorders and the growth of cancer.

When exposed to cultivated and wild plants, pesticides such as 2,4-D, TMTD, propazine, atrazine and simazine, a number of organophosphates, and heavy metal salts make a certain contri-

tribution to the mutation process, which contributes to changes in plant species and varieties. In particular, formulations based on 2,4-D in some plant species cause changes in the branching of the ear, husklessness; organophosphorus insecticides cause ontogenetic variability and sterility of grain crops; when treating grain with TMTD and triazine herbicides, structural rearrangements of all types of chromosomes were found in plant cells [2,16].

Depending on the chemical structure of the mutagen molecule, they can affect the synthesis of DNA, regulatory proteins, have a direct damaging effect on the DNA structure, or interact with cell membranes and indirectly induce mutations [17,25]. When several pesticides are co-administered to humans, animals, and plants, their genotoxic effects may be potentiated [24,31,32], which can lead to severe consequences for human health and environmental variability. Given the fact that studies of the cytogenetic effects of pesticide formulations containing two or more active ingredients are rarely conducted, at this stage of preventive and experimental toxicology, special attention should be paid to the study of their genotoxicity with concomitant exposure. Understanding the severity and danger of the consequences of induced mutagenesis should also draw the attention of toxicologists and geneticists to the search for new drugs with antimutagenic properties and the search for ways of protection aimed at reducing the negative effect of the chemical factor on the human genome and increasing the body's resistance to mutagenic effects at low doses. The importance of preventing the consequences of induced mutagenesis and the development of means to protect the human genome from mutagenic effects is reflected in [19].

Currently, a search is underway for natural and synthetic compounds that can reduce the mutation processes of various chemicals, including some drugs. Pyridine derivatives are promising in this regard since it is known that the heterocyclic system of pyridine is the basis for many pharmacological drugs with a wide spectrum of action. One of the known effective drugs with a multicomponent, multi-agent mechanism of action belonging to pyridines is mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) [9]. Among this group of substances, a number of effective substances with antioxidant, membrane - and genoprotective and antimutagenic properties have been identified [10,14,15,21].

On bacterial test systems, cyto- and genoprotective effects were also revealed in pyridine-N-oxide [26]. In experiments on laboratory animals, it was shown that the methyl derivatives of pyridine-N-oxide are low-toxic substances. In contrast to pyridine, the toxicity of pyridine-N-oxide and its methyl derivatives is largely due to the presence of oxygen in the pyridine molecule near the nitrogen atom, the amount of charge on the nitrogen atom, and lower lipophilicity. With a decrease in the charge on the nitrogen atom in the molecules of methyl derivatives of pyridine-N-oxide, their toxicity increases. The toxicity of pyridine-N-oxide complexes with organic acids depends on the structure of proton-donors and can be caused by changes in the state of hydrogen bonds with oxygen $N^+ \rightarrow O$ and hydrogen as a result of their interaction [6]. In this regard, derivatives of pyridine-N-oxide can also be promising compounds for these purposes.

Among this group of substances, Ivin (2,6-dimethylpyridine-N-oxide), which is an analogue of natural phytohormones and is recommended as a plant growth regulator (PGR), showed high biological activity. Ivin, as PGR, is widely used in Ukraine to increase the yield of many vegetable, melon-field, grain and industrial crops [22]. In the plant protection system, Ivin is used both separately and together with insecticides and fungicides of

various chemical groups. It has been shown that Ivin intensifies plant growth, increases resistance to adverse environmental influences, reduces infectious and parasitic diseases of plants, and reduces the content of nitrates and heavy metals in fruits [30]. Important in the regulation of plant growth, in addition to the intensification of the transport of nutrients through the membranes due to changes in the lipid composition, activation of H^+ -ATPase and increased membrane permeability, is the modification of the functioning of the cellular genome, in particular, changes in the matrix availability of DNA, activation of RNA and protein synthesis [30]. In studies on laboratory animals, it was found that Ivin has a membrane-stabilizing effect, reduces the processes of lipid peroxidation, slightly increases the level of RNA, DNA and the mitotic index of hepatocytes, and intensifies protein-synthetic processes in liver tissues [30]. Also, using the model "NDEA-hepatectomy" in the modification of Ito N., which allows us to study the effect of the substance on the proliferation of transformed hepatocytes, it was shown [20] that Ivin is not a promoter of carcinogenesis. When Ivin was administered at doses of 26 and 0.126 mg/kg body weight, relative to the positive control, there was a decrease in the number and area of gamma-glutamyltranspeptidase-positive hyperplastic nodules in the rat liver, which indicates inhibition of the promoter action of the known carcinogen N-nitrosodiethylamine (NDEA).

A study of the combined effect of Ivin with pesticides of various chemical groups showed that Ivin reduces the severity of clinical signs of intoxication and acute toxicity to animals of most of the studied substances [5]. The combined acute and subchronic oral effects of the organophosphorus insecticide Chlorpyrifos and Ivin on the rat body showed a decrease in the anticholinesterase effect of Chlorpyrifos and the severity of cholinergic symptoms of intoxication [4,7], which may be associated with the stabilization of biological membranes caused by the action of Ivin.

Earlier [8], we studied the cytogenetic activity and the ability of 2,6-dimethylpyridine-N-oxide to modify the cytogenetic effects in mouse bone marrow cells caused by the known alkylating mutagen Cyclophosphamide. It was found that Ivin in the test for the induction of chromosome aberration in mouse bone marrow cells in the dose range from 0.07 mg/kg to 710 mg/kg did not induce spontaneous mutagenesis. When co-administered to male CD-1 mice with Cyclophosphamide at a dose of 40 mg/kg, Ivin at low doses (7.1, 0.7, and 0.07 mg/kg body weight) significantly reduced the frequency of metaphases with chromosome aberrations (by 55.7%, 62.9%, and 72.9%, respectively), which may be due to its genoprotective effect, due to membrane stabilization and antioxidant action. The detected high antimutagenic activity of this compound indicates the prospects for further studies of it as a genoprotector.

To confirm the genoprotective effect of Ivin, it was advisable to study its modifying properties when combined with the pro-oxidant mutagen Dioxidine, which was the task of this work.

Purpose of the study - to study the ability of 2,6-dimethylpyridine-N-oxide to modify the cytogenetic effects in mouse bone marrow cells caused by the pro-oxidant mutagen Dioxidine.

Material and methods. This study used Ivin, 99.5%, synthesized at the Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemicals of the National Academy of Sciences of Ukraine. Ivin by its chemical structure belongs to the derivatives of pyridine-N-oxide. The chemical name of Ivin is 2,6-dimethylpyridine-N-oxide (CAS No. 1073-23-0).

To induce damage to the structure of chromosomes, the well-known antibacterial drug Dioxidine – a pro-oxidant muta-

gen (hydroxymethylchinoxylindioxide, CAS No. 17311-31-8, JSC "Farmak", Ukraine) was used, which is widely used in cytogenetic studies [12, 13], both as a positive control to confirm the reproducibility of the method, and to assess the possible modifying genotoxic effect of Ivin when it is co-exposed with Dioxidine.

One of the evidential indicators of the mutation process at the cellular level is the detection of chromosomal aberrations, the increased level of which is considered as chromosomal instability, which can later cause the development of malignant neoplasms. In order to study the effect of Ivin on the genome of mammalian somatic cells, both when isolated and when combined with Dioxidine, the method of metaphase analysis of chromosome aberrations in mouse bone marrow cells was used. The method of studying chromosomes at the metaphase stage is the most informative, since it allows us to study a wide range of structural damage to chromosomes.

The cytogenetic activity of the studied substances was studied in accordance with the recommendations of OECD 475 (OECD Guideline for Testing of Chemicals "Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test") [33] on young adult *Mus Musculus* CD-1 albino mice (males) and the GLP principles (GLP Certificate of Compliance "Statement of GLP compliance No. G-042" issued by SNAS 10.03.2020). The test for the induction of chromosome aberrations is based on the registration of structural disorders of chromosomes in bone marrow cells.

It is known that studies on mammals are the most informative, since they take into account the features of adsorption, as well as transport in the body of chemical mutagens and their metabolites. Some substances, not being direct mutagens, can be converted into mutagens during metabolism, so the *in vivo* method allows us to adequately assess the mutagenicity of a substance in relation to the whole organism. This significantly affects the yield of induced mutations, allows a more reasonable approach to the assessment of the mutagenic activity of the studied compounds and to anticipate the consequences for humans, which are the ultimate goal for these experiments.

In this regard, the experiment used mice (males), which have a high proliferative activity of tissues and a low fat content in the bone marrow, which contributes to obtaining high-quality specimens. Mice weighing 18-20 g, acquired from the SPF nursery of small laboratory animals of the "L. I. Medved Research Center for Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise)" (6, Geroyev Oborony str., Kiev, 03127, Ukraine) with a certificate of quality of animal health. Acclimatization of the animals in the vivarium was carried out within 5 days after acquisition. The experimental and control groups included 5 animals each.

Throughout the experiment, the mice were kept in the SPF vivarium at a temperature of 22°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), air humidity – 46-48%. The animals received balanced granulated compound feed produced by Altromin (Germany) and water (decontaminated, purified, UV-sterilized, deionized) *ad libitum*. The study was conducted following the principles of bioethics and the requirements of humane treatment of animals (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, 1986).

An experiment to study the cytogenetic effect of Ivin was performed on 5 groups of mice. The first group was intact animals (negative control) were orally administered purified, UV-sterilized, deionized water. The second group of animals (positive control) was intraperitoneally administered an aqueous solution of Dioxidine at a dose of 100 mg/kg of body weight, capable of causing damage to chromosomes. The third, fourth and fifth

groups of animals were experimental groups, who were intraperitoneally administered an aqueous solution of Dioxidine at a dose of 100 mg/kg of body weight and immediately after the introduction of the mutagen, were orally administered Ivin at doses of 710, 71 and 0.7 mg/kg of body weight, respectively (1/2, 1/20, 1/2000 from LD50). The choice of Ivin doses was based on its effective and inactive dose levels studied in the previous experiment with Cyclophosphamide [8] and the principles of bioethics.

The animals were killed by cervical dislocation 24 hours after the administration of the test substances. Two hours before bone marrow collection, animals were given an intraperitoneal colchicine solution (Sigma-Aldrich, USA) at a dose of 4 mg/kg of body weight to stop cell division at the metaphase stage of mitosis. Bone marrow isolation and preparation of specimens for cytogenetic analysis were carried out in accordance with the recommendations of the OECD [33].

The analysis of chromosomal aberrations was performed on encrypted preparations. The selection of metaphases suitable for analysis was carried out at a 10-fold magnification, and in the study of individual metaphase plates, a 100-fold magnification of the microscope (immersion lens) was used. Metaphases containing 40 ± 2 chromosomes, clearly distinguishable and with moderate spiralization, were analyzed. No more than 3 chromosome overlaps were allowed in one metaphase. We analyzed 100 metaphases in each plate (a total of 500 metaphases in each dose). The analysis of the preparations was based on the general principles of determining the disorders of the chromosome structure, taking into account breaks, aberrations of chromosomes, multi-aberrant and polyploid cells [33].

Statistical data processing was carried out using standard methods using the Student's *t*-criteria. The arithmetic mean (*M*), the representativeness error (*m*), the Student's criterion "*t*", and the significant difference in the results obtained (*P*) were calculated.

Results and discussion. With the isolated action of Dioxidine, as well as the combined action of Ivin and Dioxidine, no animal deaths and clinical symptoms of intoxication were observed in all the studied doses. The behaviour of the experimental mice did not differ from that of the control animals.

The results of studies of cytogenetic parameters are shown in the table 1. As can be seen from the table, in the negative control group, the average frequency of metaphases with chromosome aberrations was 0.2 %, which does not exceed the spontaneous level of the frequency of metaphases with aberrations in intact animals.

In mice treated with Dioxidine at a dose of 100 mg/kg (positive control group), the average frequency of metaphases with chromosome aberrations in mouse bone marrow cells was 5.4 % ($p \leq 0.001$), which is 27 times higher than the level of spontaneous frequency of chromosome aberrations in intact animals.

Chromatid-type aberrations with single fragments were found among the damaged chromosomes. There were no multi-aberrant cells, and three polyploid cells were identified. The identified effects indicate the adequacy of the test system used to assess the mutagenic properties of chemical agents.

As previously established [8], when Ivin was isolated in mice at doses of 710 and 71 mg/kg of body weight, the average frequency of metaphases with chromosome aberrations was 0.8 % and 0.6 %, respectively, and at a dose of 7.0 mg/kg of body weight – 0.2 % (at the level of negative control). In all the studied doses of Ivin, the detected chromosome aberrations in the bone marrow cells of mice, as in the negative control, were of the chromatid type in the form of single fragments.

Other types of chromosome aberration, multi-aberrant and polyploid cells were not detected in all the studied doses. This indicates that Ivin in the studied doses did not induce a statistically significant increase in incidence of metaphases with chromosome aberrations.

When exposed to Ivin at doses of 710, 71, and 0.7 mg/kg of body weight against the background of Dioxidine, the average frequency of metaphases with chromosome aberrations in mouse bone marrow cells, relative to the positive control, decreased by 55.56 %, 66.70 %, and 74.08 %, respectively. No multi-aberrant or polyploid cells were observed.

As can be seen from the presented data, when the dose of Ivin is decreased, the mutagenic effect of Dioxidine decreases too, as evidenced by a reduction in the frequency of metaphases with chromosome aberrations in mouse bone marrow cells.

The results of the studies indicate that Ivin at doses of 710, 71 and 0.7 mg/kg of body weight reduces the frequency and number of chromosome aberrations in mouse bone marrow cells caused by Dioxidine, with the greatest effect at the lowest dose. In all variants of the experiment, only chromatid-type chromosome aberrations with single fragments were detected in the spectrum of chromosome aberrations.

The obtained data of cytogenetic analysis indicate that Ivin when combined with the inducer of chromosome aberrations,

Dioxidine, contributes to a significant reduction in the frequency of damage to the chromosomes of mouse bone marrow cells caused by Dioxidine. The severity of this effect had an inverse dose dependence: with a decrease in the dose of Ivin, the cytogenetic effects of Dioxidine decreased to a greater extent than with high doses of Ivin.

Comparing the dose-effect relationship obtained in the experiment with Cyclophosphamide [8] and Dioxidine (Fig.1) it can be argued that the antimutagenic effect of Ivin is more pronounced when it is combined with Dioxidine than with Cyclophosphamide. In contrast to the previous experience with Cyclophosphamide, where the dose of Ivin 710 mg/kg was not effective, in the case of Dioxidine, the antimutagenic effect of Ivin at this dose was more than 50 %. In both experiments, the same direction of the effect was found – with a decrease in the dose of Ivin, the antimutagenic effect increased.

The mechanism of the antimutagenic action of Ivin has not been studied. Since Dioxidine is a pro-oxidant mutagen (increases lipid peroxidation, significantly reduces the activity of anti-radical defense enzymes), which plays a significant role in the mechanism of its damaging action [11], it can be assumed that the genoprotective effect of Ivin is associated with the stabilization of membranes and its antioxidant properties.

The strengthening of the protective effect with low doses of

Table 1. Frequency of metaphase chromosome aberrations and the spectrum of chromosome aberrations in the mice bone marrow cells of under the combined action of Ivin with Dioxidine

Groups	Dose, mg/kg	Number of analyzed cells	Chromatid-type aberrations		Chromosome-type aberrations	Multi-aberrant cells	Total number of metaphases chromosome aberrations	Polyploid cells	Frequency of metaphases chromosome aberrations (M±m), %	Statistically significant, td ¹
			Single fragments	Exchanges						
Negative control	0	500	1	0	0	0	1	0	0,20±0,19	-
Dioxidine (positive control)	100	500	27	0	0	0	27	3	5,60±1,03	5,16 ²
Dioxidine + Ivin (2,6-dimethylpyridine- N-oxide)	100 + 710	500	12	0	0	0	12	0	2,40±0,68	3,09 ³
	100 + 71	500	9	0	0	0	9	0	1,80±0,59	2,55 ³
	100 + 0.7	500	7	0	0	0	7	0	1,40±0,53	2,13 ³

note: ¹td – Student's reliability criterion; ² – P ≤ 0,001; ³ - P ≤ 0,05

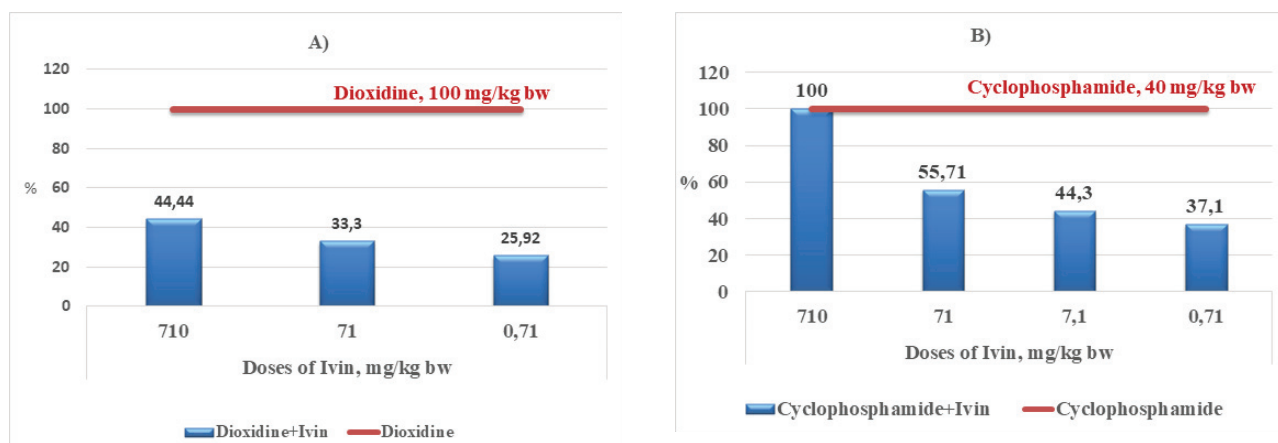


Fig. 1. Reduction of the mutagenic effect of Dioxide (A) and Cyclophosphamide (B) when combined action with Ivin (in %)

Ivin, both when combined with Cyclophosphamide and Dioxidine, can be explained by the physico-chemical state of the Ivin molecule. Since, according to [3], Ivin interacts with membrane lipids in a dehydrated form at low concentrations, as a result of membrane modification, their stabilization (lipid compaction) is observed, while there is a change in cellular signal transduction, an increase in protein synthesis processes and the function of reparative systems, which leads to a decrease in the toxic effect and adaptation.

However, considering high biological activity and interaction Ivin with lipid membranes at low doses and concentrations, it can be assumed that the mechanism of its protective (genoprotective) action along a membrane-stabilizing and antioxidant effect could be realized at the level of specific regulatory proteins, receptors and of the genome that can be the subject of further research.

Conclusions. 1. In a test for the induction of chromosome aberrations in mouse bone marrow cells, Ivin (2,6-dimethylpyridine-N-oxide) when combined with Dioxidine at doses of 710, 71 and 0.7 mg/kg of body weight significantly reduces the incidence of chromosome aberrations (by 55.56 %, 66.70% and 74.08%, respectively), which may be related to the genoprotective effect of Ivin, due to the stabilization of membranes and its antioxidant effect.

2. The degree of the antimutagenic effect of Ivin has an inverse dose dependence: with a decrease in the dose of Ivin, the cytogenetic effects of Dioxidine decrease to a greater extent than when it is exposed to a high dose.

3. The high antimutagenic effect of Ivin was confirmed, which is expressed to a greater extent when it is combined with Dioxidine than with Cyclophosphamide.

REFERENCES

1. Абилов С.К., Глазер В.М. Мутагенез с основами генотоксикологии: учебное пособие. М., СПб.: Нестор-История; 2015.
2. Бозшатаева Г.Т., Оспанова Г.С., Турабаева Г.К., Кадрбаева А.Г., Турабаева Л.К. Изучение мутагенного действия триазиновых гербицидов цитогенетическими тестами на семенах ячменя. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 3:47-49.
3. Бычко А. В., Артеменко А. Ю., Лозовой В. П., Рыбальченко В. К. Исследование дегидратации пиридина и его производных при переходе через границу раздела «Липид-водный раствор электролита». Физика живого. 2008; 16(1): 39-43.
4. Васецкая О.П., Жминько П.Г. «Парадоксальные» эффекты в токсикологии, механизмы и методические подходы к их прогнозированию (по данным литературы и собственных исследований). Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015; 1/2 (68/69):54-66.
5. Васецкая О.П. Комбинированное действие регуляторов роста растений на основе производных N-оксид пиридина и некоторых пестицидов различных химических групп. Украинский журнал современных проблем токсикологии. 2017; 3(79):26-33.
6. Васецкая О. П., Проданчук Н. Г., Жминько П. Г., Дульнев П. Г. Зависимость «структура – токсичность» метильных производных пиридина и N-оксидпиридина. Вестник проблем биологии и медицины. 2018; 1(142): 84-92. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-84-92
7. Васецкая О.П. Токсикодинамика при совместном действии хлорпирифоса и Ивина при длительном поступлении в организм. Украинский журнал современных проблем токсикологии. 2020; 2(89):5-13. DOI: 10.33273/2663-4570-2020-89-2-5-13
8. Васецкая О.П., Зубко Е.С., Проданчук Н.Г., Кравчук А.П., Жминько П.Г. Влияние N-оксид-2,6-диметилпиридина на выраженность цитогенетических эффектов, индуцированных циклофосфамидом в клетках костного мозга мышей. Georgian Medical News. 2020; (304-305):141-147. PMID: 32965265.
9. Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(4):115-124. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041115>
10. Даливеля О.В., Савина Н.В., Кужир Т.Д., Бурачевская И., Воеводская М. Жизнеспособность и пролиферация клеток млекопитающих под влиянием антимулагена дигидропиридинового ряда. Молекулярная и прикладная генетика. 2008; 7:49-54.
11. Дурнев А.Д., Дубовская О.Ю., Нигарова Э.А. и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизме мутагенного действия диоксида. Хим.-фарм. Журнал. 1989; 23(11): 1289-1291.
12. Дурнев А. Д., Жанатаев А. К., Шредер О. В., Середин С. Б. Антимутагенные и антитератогенные свойства афобазола. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009; 72(1): 46-51. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-1-46-51>
13. Дурнев А.Д., Кулакова А.В., Жанатаев А.К., Оганесянц Л.А. Оценка цитогенетической и мутаген-модифицирующей активности кофеина в клетках костного мозга мышей. 2015; 94(3):106-110.
14. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.; 1995.
15. Захаров И.С., Алкин Н. А., Пономарев В. Я., Низамов И. С., Маргулис А. Б. Фосфорсодержащие гетероциклические соединения: биологические эффекты. Вестник технологического университета. 2015; 18(13): 198-201.
16. Ибрагимова Э.Э., Баличиева Д. В., Алиев Э. Р. Экологическая и фитотоксическая оценка загрязнения сельскохозяйственных почв Крыма пестицидами и солями тяжелых металлов. Экология та ноосферология. 2006; 17(1-2):113-121.
17. Ильющина Н.А., Егорова О.В., Масальцев Г.А., Аверьянова Н.С., Рязанова Ю.А. Мутагенность и канцерогенность пестицидов, опасность для здоровья человека. Здравоохранение Российской Федерации. 2017; 61(2): 96-102. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-2-96-102>.
18. Карамова Н.С., Денисова А.П., Сташевски З. Оценка мутагенной активности пестицидов: актара, зенкор, моспилан, пенкоцеб, фастак в тесте Эймса. Экологическая генетика. 2008; 6 (4):29-33. DOI: 10.17816/ecogen6429-33
19. Лукаш Л.Л. Мутагенез і антимутагенез – проти лежно спрямовані процеси, що визначають рівень генетичної мінливості та стабільності. Біополімери і клітка. 1998; 14(6):500–511.
20. Недопитанська Н.М., Баглій Є.А, Решавська О.В. Вивчення промоторної активності N-оксиду 2,6-диметилпіридину (Івін, 99% в.р.) на ініційованих гепатоцитах щурів. Сучасні проблеми токсикології. 2006; 4:27-29.
21. Петруша Ю.Ю., Омелянич Л.О., Бражко О.А. Біологічна активність S-похідних піридин-2(4)-іл-тіолів (огляд літератури). Вісник Запорізького національного університету. 2008; 2:156-163.
22. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Київ:Юнівест Медіа, 2019.
23. Туманов В.В. Діазинон. Основні аспекти біологічної дії, токсикологічні властивості тапаторморфологія отруєнь.

- Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2017; 19(77):131-136. DOI: <https://doi.org/10.15421/nvlvet7729>
24. Abhishek A, Ansari NG, Shankhwar SN, Jain A, Singh V. In vitro toxicity evaluation of low doses of pesticides in individual and mixed condition on human keratinocyte cell line. *Bioinform.* 2014;10(12):716-720. DOI: 10.6026/97320630010716
25. Aiassa, D. Genotoxic Risk in Human Populations Exposed to Pesticides, in: Marcelo L. Larramendy and Sonia Soloneski, editors. *Genotoxicity: A Predictable Risk to Our Actual World*. IntechOpen:2018. p. 95-112. DOI: 10.5772/intechopen.77968
26. AnuszevskaEL, KoziorowskaJH. Role of pyridine N-oxide in the cytotoxicity and genotoxicity of chloropyridines. *Toxicology in vitro*. 1995; 9(2): 91-94.
27. Botha C, Coetser H, Labuschagne L. Confirmed organo-phosphorus and carbamate pesticide poisonings in South African wildlife (2009-2014). *Journal of the South African Veterinary Association*. 2015; 86(1): 1329-1335. DOI:<https://doi.org/10.4102/jsava.v86i1.1329>
28. Gómez-Arroyo S, Sánchez-EstradaL, Andrade-Morales S, Cortés-Eslava J, Villalobos-Pietrini R. Genotoxic effect of azinphos methyl in bacteria and in human lymphocyte cultures after plant activation. *Rev. Int. Contam. Ambie*. 2015; 31(3): 227-236.
29. Maxwell DM, Lenz DE. Structure-activity relationships and anticholinesterase activity. In: Ballantyne B, Marrs TC, editors. *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*. Butterworth-Heinemann, Oxford: 1992. p.47-58.
30. Ponomarenko SP, Iutynska HO. New plant growth regulators: basic research and technologies of application. Kyiv: Nichlava; 2011.
31. Roustan A., Aye M., M.De Meo, Di Giorgio C. Genotoxicity of mixtures of glyphosate and atrazine and their environmental transformation products before and after photoactivation. *Chemosphere*. 2014; 108:93-100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.02.07>
32. Saleem U, Ejaz S, Ashraf M, Omer MO, Altaf I, Batool Z, Fatima R, Afzal M. Mutagenic and cytotoxic potential of Endosulfan and Lambda-cyhalothrin — In vitro study describing individual and combined effects of pesticides. *Journal of Environmental Sciences*. 2014; 26(7):1471-1479. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2014.05.013>
33. Test No. 475: Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing: Paris;2016. DOI: <https://doi.org/10.1787/20745788>

SUMMARY

EFFECT OF 2,6-DIMETHYLPYRIDINE-N-OXIDE ON THE SEVERITY OF CYTOGENETIC EFFECTS INDUCED BY DIOXIDINE IN BONE MARROW CELLS OF MICE

Vasetska O., Zubko O., Prodanchuk M., Kravchuk O., Zhminko P.

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine (State Enterprise)

Objective - to study the ability of 2,6-dimethylpyridine-N-oxide to modify the cytogenetic effects in mouse bone marrow cells caused by the pro-oxidant mutagen Dioxidine.

The cytogenetic activity and mutagen-modifying effect of

the plant growth regulator 2,6-dimethylpyridine-N-oxide (Ivin) were studied by the method of accounting for chromosomal aberrations in the bone marrow cells of CD-1 mice (males) with a single joint exposure with Dioxidine. Ivin was administered single orally in the form of an aqueous solution at doses of 710, 71, and 0.7 mg/kg bw, which corresponds to 1/2, 1/20, 1/2000 of LD50 after intraperitoneally administered of Dioxidine at a dose 100 mg/kg. The animals of the positive control group were treated Dioxidine intraperitoneally at a dose of 100 mg/kg bw. Intact animals (negative control group) were orally administered purified, UV-sterilized, deionized water.

It was shown that when combined with Dioxidine, Ivin at doses of 710, 71, and 0,7 mg/kg bw significantly reduced the frequency of metaphases chromosome aberrations, relative to positive control by 55,56%, 66,70%, and 74,08% respectively. No multi-aberrant and polyploid cells were observed. In all variants of the experiment, only chromatid-type chromosome aberrations with single fragments were detected in the spectrum of chromosome aberrations.

The severity of this effect had an inverse dose dependence: with a decrease in the dose of Ivin, the cytogenetic effects of Dioxidine decreased to a greater extent than with high doses of Ivin.

The high antimutagenic effect of Ivin was confirmed, which is expressed to a greater extent when it is combined with Dioxidine than with Cyclophosphamide. These findings may be associated with the genoprotective effect of Ivin, due to the stabilization of membranes and its antioxidant effect.

Keywords: 2,6-dimethylpyridine-N-oxide, Dioxidine, chromosome aberrations, bone marrow cells, mice

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ 2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИНА-N-ОКСИДА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ДИОКСИДИНОМ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

Васецкая О.П., Зубко Е.С., Проданчук Н.Г., Кравчук А.П., Жминько П.Г.

Государственное Предприятие «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины»

Цель исследования - изучить способность 2,6-диметилпиридина N-оксида модифицировать цитогенетические эффекты в клетках костного мозга мышей, вызванные мутагеном прооксидантного типа действия диоксидином.

Изучены цитогенетическая активность и мутаген-модифицирующее действие регулятора роста растений 2,6-диметилпиридина N-оксида (Ивин) методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей CD-1 (самцов) при однократном совместном воздействии с диоксидином. Ивин вводили однократно перорально в виде водного раствора в дозах: 710, 71 и 0.71 мг/кг массы тела, что соответствует 1/2, 1/20 и 1/2000 от летальной дозы (ЛД₅₀) совместно с диоксидином. Диоксидин вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг. Интактным животным (группа отрицательного контроля) перорально вводили очищенную, УФ-стерилизованную, деионизированную воду.

Показано, что при совместном воздействии с диоксидином Ивин в дозах 710, 71 и 0,71 мг/кг массы тела значи-

ტელნი სწიჟაჲტ სრედნიუ ჩასტოტუ მეთაფაზ ს აბერრაციამი ქროსომს ვ კლეთკაჲ კოსტნოჲ მოჟა მუშეიჲ პო ოტნოშენიუ კ დეიქტვიუ მუტაგენა ნა 55,56%, 66,70% ი 74,08%. მულტი-აბერრანტნოჲ ი პოლიპლოიდნოჲ კლეთკოჲ ნე ნაბლოდალსოჲ. ვო ვსეჲ ვარიანტაჲ ექსპერიმენა ვ სპექტრე აბერრაციჲ ქროსომს ვიჲვლენი თოლკო აბერრაციი ქროსომს ქრომატიდნოჲ ტიპა ს ოდიოჩნოჲ ფრაგმენაჲი.

Выраженность указанного эффекта имеет обратную дозовую зависимость: с понижением дозы Ивина цитогенетические эффекты Диоксида снижаются в большей степени, чем при воздействии высокой дозы Ивина.

Подтвержден высокий антимутагенный эффект Ивина, который выражен в большей степени при совместном его действии с Диоксидом, чем с Циклофосфамидом. Выявленный эффект, по всей вероятности, связан с генопротекторным действием Ивина, вследствие стабилизации мембран, и его антиоксидантным действием.

რეზიუმე

2,6-დიმეთილპირიდინის-N-ოქსიდის გავლენა დიოქსიდინით ინდუცირებული ციტოგენეტიკური ეფექტების გამოხატვის ხარისხზე ვირთაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებში

ო.ვასეცკაია, ე.ზუბკო, ნ.პროდანიუკი, ა.კრაფჩუკი, პ.ჰინიკო

აკად. ლ.მედვედევის სახ. პრევენციული ტოქსიკოლოგიის, კვებითი და ქიმიური უსაფრთხოების სამეცნიერო ცენტრი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 2,6-დიმეთილპირიდინის-N-ოქსიდის მამოდიფიცირებელი ციტოგენეტიკური ეფექტის შეფასება ვირთაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებზე დიოქსიდინის მუტაგენური პროოქსიდაციური მოქმედების პირობებში.

შესწავლილია მცენარეების ზრდის რეგულატორის

- 2,6-დიმეთილპირიდინის-N-ოქსიდის (ივინი) ციტოგენეტიკური აქტივობა და მუტაგენ-მამოდიფიცირებელი მოქმედება მამრი ვირთაგვების ძვლის ტვინის CD-1 უჯრედების ქრომოსომული აბერაციების გათვალისწინების მეთოდით, დიოქსიდინით ერთჯერადი ზემოქმედების თანხლებით.

ივინი შეჰყავდათ ერთჯერადად, პერორალურად, წყალ-ხსნარის სახით დოზებით 710, 71 და 0.71 მგ/კგ, რაც შეესაბამება ლეტალური დოზის (LD₅₀) 1/2-, 1/20- და 1/2000-ს დიოქსიდინთან ერთად. დიოქსიდინი შეჰყავდათ ინტრაპერტონეულად დოზით 100 მგ/კგ. ინტაქტურ ცხოველებში (უარყოფითი კონტროლის ჯგუფი) პერორალურად შეჰყავდათ გაწმენდილი, ულტრაიისფერი სხივებით სტერილიზებული, დეიონიზებული წყალი.

ნაჩვენებია, რომ დიოქსიდინთან ერთობლივი მოქმედებისას ივინი დოზებით 710, 71 და 0.71 მგ/კგ ვირთაგვების ძვლის ტვინის უჯრედებში მნიშვნელოვნად ამცირებს მეტაფაზების საშუალო სისშირეს ქრომოსომული აბერაციებით მუტაგენის მოქმედებასთან მიმართებით (55,56%, 66,70% და 74,08%). მულტიპლაციული და პოლიპლოიდური უჯრედები არ აღინიშნებოდა. ექსპერიმენტის ყველა ვარიანტში ქრომოსომების აბერაციების სპექტრში გამოვლინდა მხოლოდ ქრომატიდული ტიპის აბერაციები ერთეული ფრაგმენტებით.

აღნიშნული ეფექტის გამოხატვის ხარისხს აქვს უკუდამოკიდებულება დოზასთან: ივინის დოზის შემცირებისას დიოქსიდინის ციტოგენეტიკური ეფექტები მცირდება მეტი ხარისხით, ვიდრე ივინის დიდი დოზით ზემოქმედების პირობებში.

კვლევით დადგენილია ივინის მაღალი ანტიმუტაგენური ეფექტი, რაც მეტად გამოიხატება დიოქსიდინთან ერთობლივი მოქმედებისას, ვიდრე ციკლოფოსფამიდთან ერთად. გამოვლენილი ეფექტი, როგორც ჩანს, დაკავშირებულია ივინის გენპროტექტორულ მოქმედებასთან მემბრანებზე მისი მასტაბილიზებელი და ანტიოქსიდაციური მოქმედების შედეგად.

REMODELING OF THE RAT DUODENAL WALL UNDER THE EFFECT OF COMPLEX FOOD ADDITIVES OF MONOSODIUM GLUTAMATE, SODIUM NITRITE AND PONCEAU 4R

Grigorenko A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Lisachenko O., Perederii N.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

A food additive is any substance that is not normally considered a food product or its component, but is added to a food product for technological purposes in the production process, and finally becomes an integral part of the product.

Monosodium glutamate (E 621), sodium salt of glutamic acid, is the most common and widespread flavor enhancer. Monosodium glutamate, consumed in food and drink, has a narcotic effect on the body and does not contain nutrients; it is not a preservative, it is a toxin that excites the nervous system, a chemical that

overexcites brain cells, sometimes to complete uncontrol and it deceives the brain [4]. Therefore, the growing use of monosodium glutamate, including for children's food and some components of some vaccines, is a matter of concern due to potential impact on human health [7].

Sodium nitrite (E 250) food additive is widely used as a preservative in the national and international technology of meat sausages production to give products certain properties and maintain quality. E-250 has been proved to be harmful to hu-

man health. This leads to a decrease in muscle tone, damage to the central nervous system, liver tissue [8]. Sodium nitrite is reported to have harmful toxic effects on various organs of the body. A study was conducted to evaluate the potential protective effects of thymoquinone against sodium nitrite-induced renal toxicity. Key findings of the study show that processing with sodium nitrite significantly increased markers of renal dysfunction, oxidative stress, inflammation and apoptosis [12].

Ponceau (Acid Red) is a food colorant of synthetic origin, which has a bright red color. It opens a whole palette of shades: when you add yellow or orange dyes, you get a brown color, and when mixed with blue dye, Ponceau gives a purple color. According to its chemical composition, the E124 food colorant is sodium salt in the form of granules or red powder [6]. Current scientific publications elucidate the impact of various food additives on organs and systems; however, insufficient data on this issue has been found to date. Thus, the effect of synthetic dyes (Sunset yellow and Ponceau 4R) on some biochemical and histopathological parameters of albino rats has been studied [11]. The effect of food colorants, in particular Ponceau 4R, on the secretion of cytokines by blood cells of patients with allergic diseases has been studied. Solutions of the studied food colorants and their mixtures in acceptable daily concentrations changed the immediate and delayed secretion of cytokines by blood leukocytes of patients with allergies [1].

Thus, the issue on the content of food additives in foods, the analysis of their danger to human health is relative to date.

The paper was aimed at establishing the dynamics of changes in morphometric parameters of the structural components of the duodenal wall of rats in long-term use of the complex food additives, namely, sodium nitrite, monosodium glutamate and Ponceau 4R.

Material and methods. 84 outbred mature male rats were involved into the study. Control rats consumed drinking water and received saline per os. The rats of the experimental group were given access to water ad libitum and, supplementary, consumed 10% sodium nitrite solution. Monosodium glutamate was administered at a dose of 20 mg/kg in 0.5 ml of distilled water; Ponceau 4R at a dose of 5 mg/kg in 0.5 ml of distilled water once daily per os. Doses of food additives were half lower the allowable normal rate in foods. To evaluate the adaptive behavior, the rat was placed into the corner of the box and its spontaneous locomotor behavior was recorded for 60 seconds. Parameters of motor and exploratory behavior of animals (number of outer edge square crossings and number of central square crossings), vertical activity (number of rearings), and vegetative activity (number of) were measured [13]. The resulting data have been

processed quantitatively by the variance statistics using the Student's t-test and *Excel* software [5].

The rats were sacrificed within 1, 4, 8 and 16 weeks under thiopentone anesthesia overdose. After euthanasia of the animals, fragments of the wall of the duodenum were fixed in 10% neutral formalin solution for three days. Subsequently, the pieces of the duodenal wall, fixed in formalin, were embedded into paraffin [2]. Sections of the 5-10 μm thick were obtained using the sledge microtome and mounted on slides by stenciling. After staining with hematoxylin and eosin, the sections were encapsulated in polystyrene and examined under the light microscope. Microimaging and morphometric study were performed using the digital microscope equipped with DCM 900 digital micro-photo attachment with software adapted for the research. Statistical processing of morphometric data was performed using the *Excel* software [5].

Results and discussion. The morphometric study of the components of the rats duodenal wall has established that its overall thickness in control group of animals was $738,31 \pm 0,29 \mu\text{m}$; the thickness of the mucous membrane was $449,08 \pm 0,16 \mu\text{m}$; the thickness of the submucosal layer was $94,01 \pm 0,14 \mu\text{m}$; the mean thickness of the muscular layer was $77,84 \pm 0,21 \mu\text{m}$ and thickness of the serous membrane was $1,74 \pm 0,02 \mu\text{m}$ (Table).

The duodenal wall of rats had a typical structure and consisted of a mucous membrane, submucosal layer, muscular layer and serous membrane. The foliate villi, covered with a single layer columnar coated epithelium, the basis of which was the lamina propria, were clearly visible. On the cross section, the crypts with a pronounced lumen inside were well visualized. Glands and blood vessels were localized in the submucosal layer filled with loose fibrous unformed connective tissue. The muscular layer consisted of the inner oblique circular and outer oblique longitudinal layers with interlayers of connective tissue with the elements of the vascular and muscular nerve plexus between them, covered with a thin layer of the serous membrane (Fig. 1).

After one week of consumption the complex food additives, the overall thickness of the wall significantly decreased by 10.97% and accounted for $657.34 \pm 0.61 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$). The thickness of the mucous membrane was significantly reduced by 12.96% and had a value of $390.87 \pm 0.21 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$). The submucosal layer was $62.19 \pm 0.16 \mu\text{m}$, which was by 33.85% significantly lower than its values in the control group ($p < 0.05$). The thickness of the muscular layer significantly increased by 21.53%, accounting for $94.60 \pm 0.32 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$). The serous membrane was significantly reduced by 25.85% and had a value of $1.29 \pm 0.02 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$) (Table).

Table .Morphometric parameters of the components of rat duodenal wall (in μm)

Parameters	Overall thickness of the wall (μm)	Thickness of the mucous membrane (μm)	Thickness of the submucosal layer (μm)	Thickness of the muscular layer (μm)	Thickness of the serous membrane (μm)
Controls (n=14)	738,31±0,29	449,08±0,16	94,01±0,14	77,84±0,21	1,74±0,02
1 week (n=14)	657,34±0,61*	390,87±0,21*	62,19±0,16*	94,60±0,32*	1,29±0,02*
4 weeks (n=14)	1022,70±1,09*,**	479,13±0,42*,**	110,82±0,40*,**	81,47±0,21*,**	2,10±0,03*,**
8 weeks (n=14)	542,05±0,45*,**	365,52±0,39*,**	92,92±0,19*,**	72,87±0,15*,**	1,93±0,03*,**
12 weeks (n=14)	692,06±0,69*,**	354,78±0,34*,**	117,83±0,24*,**	45,83±0,10*,**	2,22±0,02*,**
16 weeks (n=14)	772,98±1,43*,**	324,63±0,25*,**	74,05±0,22*,**	63,98±0,23*,**	1,80±0,02*,**

notes: * – $p < 0,05$ compared to control group; ** – $p < 0,05$ compared to the previous time period of the observation.

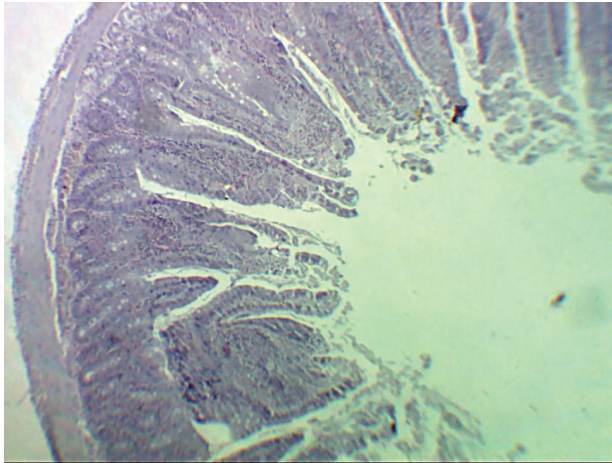


Fig. 1. The duodenal wall of rats of the control group. H&E stain. Lens: 10×magnification, ocular lens: 10×magnification

On week 1 of the experiment, a thinning of the bases of the villi in the mucosa was detected with a marked thinning of the submucosal layer, which was visualized by a thin strip between the almost invisible muscle plate and the muscular layer of the intestinal wall (Fig. 2).

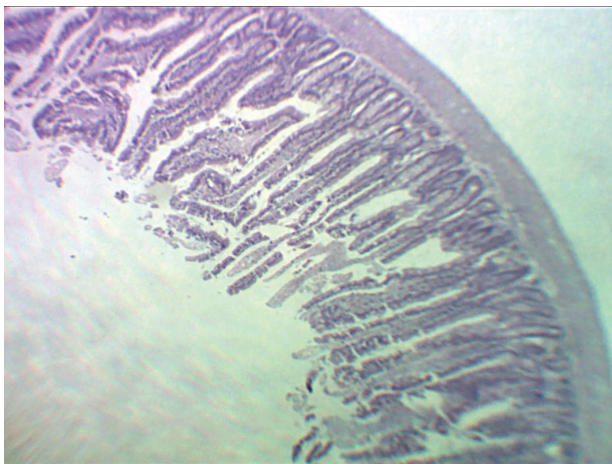


Fig. 2. The rat duodenal wall within week 1 of consumption the complex food additives. H&E stain. Lens: 10×magnification, ocular lens: 10×magnification

After 4 weeks of the experiment, the overall thickness of the duodenal wall was $1022.70 \pm 1.09 \mu\text{m}$, which was by 55.58% significantly greater than on the first week of the study and by 38.52% greater than its values in the control group of rats ($p < 0.05$). The mean values of the thickness of the mucous membrane significantly increased by 22.58% compared to the values of the previous period of the experiment, accounting for $479.13 \pm 0.42 \mu\text{m}$, which was also by 6.69% significantly greater compared to the control group ($p < 0.05$). Within 4 weeks, the submucosal layer was $110.82 \pm 0.40 \mu\text{m}$, which was by 78.20% significantly greater than on week 1 of the study and by 17.88% significantly greater than the value of the control group ($p < 0.05$). The thickness of the muscular layer significantly decreased by 13.88% compared to the previous period of study, and its mean values were $81.47 \pm 0.21 \mu\text{m}$, though they were by 4.66% significantly greater than the

values in the control group ($p < 0.05$). The thickness of the serous membrane was by 62.79% significantly greater than the value at week 1 of the experiment and by 20.69% greater than its values in the control group; its mean values were $2.10 \pm 0.03 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$) (Table).

In the mucous membrane, the villi were elongated; the crypts were numerous with enlarged lumens. In the muscular layer, a thinning of the oblique longitudinal layer and thickening of the layer of loose fibrous connective tissue between the oblique circular and oblique longitudinal layers were clearly visible. The serous membrane was thickened (Fig. 3).

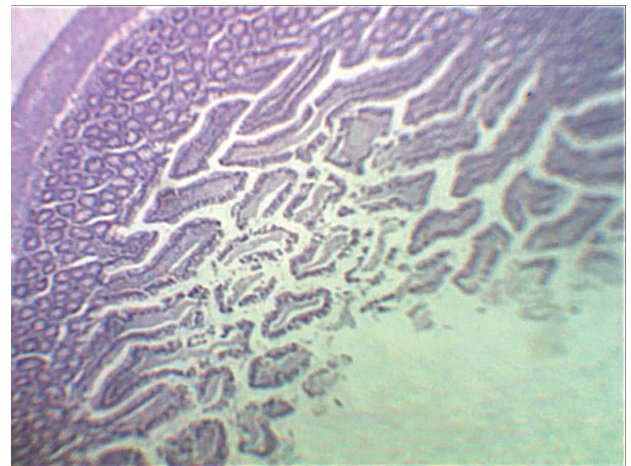


Fig. 3. The rat duodenum on week 4 of consumption sodium nitrite, monosodium glutamate and Ponceau 4R. H&E stain. Lens: 10×magnification, ocular lens: 10×magnification

At week 8 of consumption the complex of sodium nitrite, monosodium glutamate and Ponceau 4R, a decrease in the mean values of the overall wall thickness to $542.05 \pm 0.45 \mu\text{m}$ in rats of the experimental group was noted, which were by 47.00% lower than those established at week 4 of the experiment and by 26.58% lower compared to its values in the control group ($p < 0.05$). The thickness of the mucous membrane was significantly lower by 23.71% than the value of the previous period of the experiment, and also by 18.61% lower than the values in the control group, accounting for $365.52 \pm 0.39 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$). At week 8, the submucosal layer was $92.92 \pm 0.19 \mu\text{m}$, which was by 16.15% significantly lower than the values on week 4 and by 1.16% lower compared to the control group of rats ($p < 0.05$). The thickness of the muscular layer was $72.87 \pm 0.15 \mu\text{m}$, which was by 14.56% significantly lower than the values of the previous study period and by 6.38% lower compared to the mean values of the control group ($p < 0.05$). The serous membrane responded with a significant decrease in its mean values by 8.10% compared to the previous study period, where the mean values at week 8 were $1.93 \pm 0.03 \mu\text{m}$, though were by 10.92% significantly greater than its mean values in the control group of animals ($p < 0.05$) (Table).

In the mucous membrane, the villi were short, scanty and reduced in size; they had an uneven course; the epithelium was with signs of desquamation; the crypts were shallow, their lumen was pronounced, the submucosal layer was thin with almost invisible glands inside. The interlayer of loose connective tissue between the layers of smooth myocytes, the thickness of which was markedly reduced, was poorly visualized (Fig. 4).

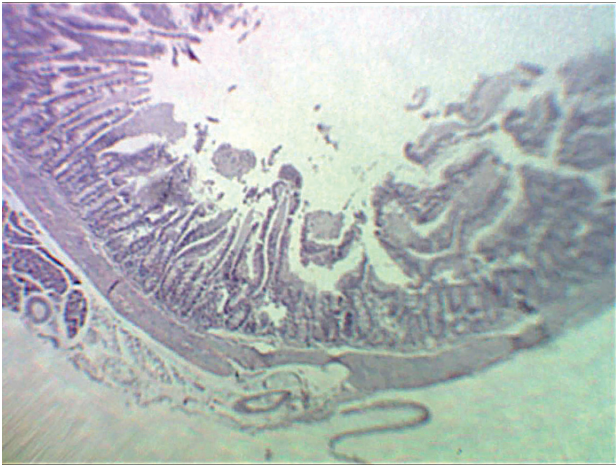


Fig. 4. The rat duodenum with the phenomena of epithelial desquamation on week 8 of the experiment. H&E stain. Lens: $10\times$ magnification, ocular lens: $10\times$ magnification

At week 12, the mean thickness of the duodenal wall in rats of the experimental group was $692.06\pm 0.69\ \mu\text{m}$ that was by 27.67% significantly greater than the values on week 8, which was by 6.26% significantly lower than the value of the control group ($p < 0.05$). The mean values of the thickness of the mucous membrane significantly decreased by 2.94% compared to the previous period of the experiment, and were by 21% lower than the values of the control group, accounting for $354.78\pm 0.34\ \mu\text{m}$ ($p < 0.05$). The submucosal layer was $117.83\pm 0.24\ \mu\text{m}$, which was by 26.81% significantly greater than the value on week 8 and by 25.34% greater than in the control group ($p < 0.05$). The muscular layer was significantly reduced both in comparison with the previous study period (by 37.11%) and the control group (by 41.12%) with the mean values of $45.83\pm 0.10\ \mu\text{m}$ ($p < 0.05$). Consumption of the complex food additives led to a significant increase in the thickness of the serous membrane on week 12 by 15.03% compared to week 8, which was also by 27.59% significantly greater compared to the control group; the mean value was $2.22\pm 0.02\ \mu\text{m}$ ($p < 0.05$) (Table).

An increase in the number of goblet cells and signs of desquamation were observed in the epithelium of the villi. The villi have become wider; the lumen of the crypts was narrowed. The submucosal layer was enlarged, with the signs of edema (Fig. 5).

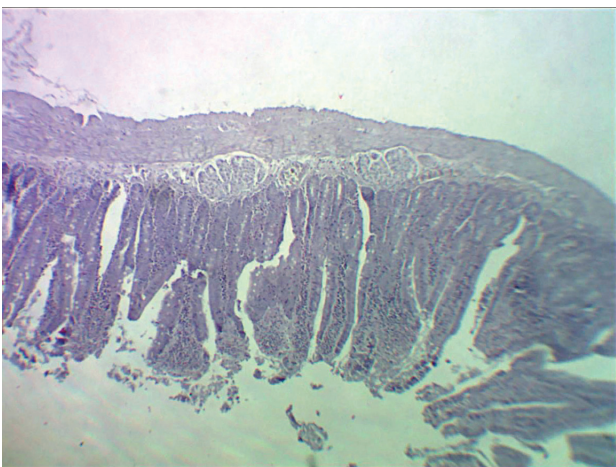


Fig. 5. The rat duodenum on week 12 of consumption of the food additives. H&E stain. Lens: $10\times$ magnification, ocular lens: $10\times$ magnification

On week 16 of the experiment, the mean values of the overall thickness of the wall in rats of the experimental group was $772.98\pm 1.43\ \mu\text{m}$, which was by 11.69% significantly greater compared to week 12 of the experiment, and by 4.70% greater than the control values ($p < 0.05$). The mean values of the thickness of the mucous membrane significantly decreased by 8.50% compared to the values of week 12 and accounted for $324.63\pm 0.25\ \mu\text{m}$, which was also by 27.71% lower than the values in the control group of rats ($p < 0.05$). The submucosal layer was $74.05\pm 0.22\ \mu\text{m}$, which was by 37.16% significantly lower than the values of week 12 of the experiment and by 21.23% lower compared to the control group ($p < 0.05$). The value of muscular layer thickness also significantly decreased on week 16, which was $63.98\pm 0.23\ \mu\text{m}$ and was by 39.60% lower than the previous time period of the experiment, which was also lower than the value in the control group by 17.81% ($p < 0.05$). The serous membrane significantly decreased by 18.92% compared to the previous period of study, though by 3.45% increased compared to the control group and its average values were $1.80\pm 0.02\ \mu\text{m}$ ($p < 0.05$) (Table).

At large magnification, dystrophic and destructive changes in the epithelial cells of the crypts and glands of the submucosal layer were observed in the duodenal wall of rats. The nuclei were polymorphic in shape and structural features; the cytoplasm was heterogenous with areas of compaction and destruction in which a large number of vacuole-like structures were found. The arteries of the submucosal layer were with the signs of spasm. A significant number of leukocyte-type cells, with a predominant number of macrophages, were found in the connective tissue of the lamina propria and submucosal layer (Fig. 6).

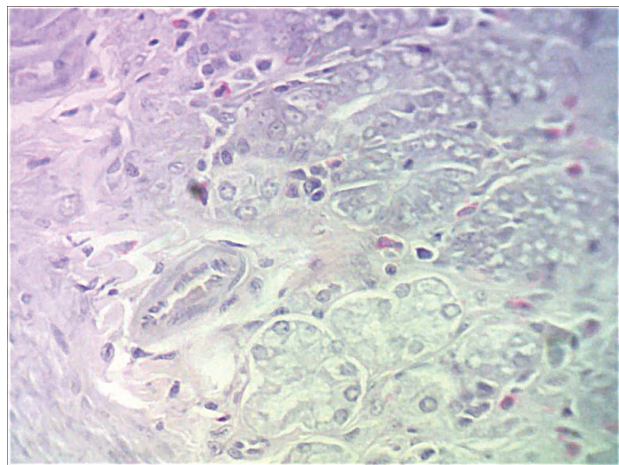


Fig. 6. Leukocyte infiltration of the mucous membrane and submucosal layer of the rat duodenum on week 16 of consumption the complex food additives.

H&E stain. Lens: $40\times$ magnification, ocular lens: $10\times$ magnification

Thus, the use of the complex food additives of sodium nitrite, monosodium glutamate and Ponceau 4R led to general changes in the rat duodenal wall, which triggered the morphological mechanisms of inflammation, which at the early stages was manifested by a decrease in all morphometric parameters due, primarily, to direct effect of the food additives, leading to alterations in the microvasculature. Consequently, at week 4 of the experiment the phenomena of edema, developed in the connective tissue, were detected, which first responded to various factors and led to an increase in morphometric parameters, which

was further reflected in the appearance of signs of dystrophic changes with subsequent atrophy of the wall with a significant decrease in the total thickness of the wall and the appearance of adaptive mechanisms, which, however, did not lead to complete restoration of the morphological structure, which was morphometrically confirmed by an increase in the total thickness of rat duodenal wall on week 16 of the experiment and observation of manifestations of leukocyte infiltration of the mucous membrane and submucosal layer, which in our opinion, occurred primarily due to the constant negative effect of a complex of food additives, which, by their strength, outweigh the adaptive and protective capabilities of tissue and cellular components of the small intestine.

Previous studies on the changes, observed in the duodenum with the signs of inflammation showed the same type of intestinal wall reactions and general trends in changes of morphometric parameters of the structural components of the rat duodenum. Thus, acute aseptic inflammation of the peritoneum leads to an increase in the total thickness of the intestinal wall from day 1 to day 21 of the experiment, and starting from day 3 a significant increase in this parameter with the highest rate on day 10-14 was established. On day 30, the total thickness of the intestinal wall decreased. The thickness of the mucous membrane increased within day 2-14, and from day 21 to day 30 the thickness of the mucous membrane was decreasing. The mean values of the thickness of the submucosal layer showed an increase with a maximum value on day 7 of the experiment, which began to decrease by day 30. Morphometric analysis of the thickness of the muscular layer showed that from day 7 to day 30 the thickness of the muscular layer was increasing. The thickness of the serous membrane was decreasing from day 1 to day 3 and reached a minimum value on day 10-14 [9,10], typical changes were revealed in the inflammation of the rat gastric wall [3].

Perspectives of further research will encompass the subsequent detailed study of the cellular composition of the structural components of the duodenum and reaction of the microvasculature on the action of complex food additives.

Conclusion: consumption of the complex food additives of sodium nitrite, monosodium glutamate and Ponceau 4R develops a complicated, complex, local vascular-tissue reaction, which leads to changes in morphometric parameters of all structural components of the rat duodenal wall, to neutralize the alternative factor and restoration of the morphofunctional state of the small intestine, though does not lead to complete recovery of structural components, due to the predominance of constant negative effects of the stimulus with the occurrence of dystrophic-destructive changes and manifestations of leukocyte infiltration during the experiment.

REFERENCES

1. Аляхнович НС. Влияние пищевых красителей на секрецию цитокинов клетками крови больных аллергическими заболеваниями. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016;3:31-40.
2. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Гришук МІ. Методи гістологічних досліджень монографія; за ред. Багрія ММ, Діброва А. Вінниця: Нова книга. 2016; 328 с.
3. Білаш СМ, Шепітько ВІ, Єрошенко ГА. Структурно-функціональні особливості елементів дифузної ендокринної системи шлунку щурів при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі запального процесу. Світ медицини та біології. 2013; 2(38): 16-19.
4. Кузнецова ОИ, Дроздова ЛИ, Курочкина НГ. Пищевые добавки опасные для здоровья человека. Молодежь и наука. 2018;3:62.
5. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320 с.
6. Малеев ВО, Безпальченко ВМ, Семенченко ОО. Харчові добавки: визначення, ризику, аналіз споживання. Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія: технічні науки. 2020;Том 31 (70) № 3. Ч. 2:7-12
7. Рудик МП, Позур ВВ, Опейда ЄВ, Восійкова ДО, Храмовська НМ, Федорчук ОГ, та ін. Модуляторні ефекти глутамату натрію на функції циркулюючих фагоцитарних клітин щурів *in vivo* та *in vitro*. Доповіді Національної академії наук України. 2017;5:89-97.
8. Туркин ВН, Горшков ВВ, Калинин АВ, Калинин КВ, Щербань ДС. Современное технологическое использование и влияние пищевой добавки Е-250 на организм человека и органолептические свойства колбасных изделий. In Материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. Экологическое состояние природной среды и научно-практические аспекты современных агротехнологий; 2020 апр.09; Рязань; 2020. р. 497-501.
9. Шепітько КВ. Морфометрична характеристика стінки дванадцятипалої кишки при введенні кріоконсервованої плаценти у щурів. Світ медицини та біології. 2013; 4: 117–120.
10. Шепітько КВ, Чайковський ЮБ. Морфометрична характеристика стінки дванадцятипалої кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини у щурів. Український морфологічний альманах. 2013;11(4): 84–87.
11. Al-Dahhan MAH, AL-Samawy ERM, AL-Kaisei B, Jarad AS. Effect of synthetic colorants (Sunset yellow and Ponceau 4R) in some biochemical and histopathological parameters of albino rats. AL-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences. 2014;13(1):80-4.
12. Elsherbiny NM, Maysarah NM, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MM. Renal protective effects of thymoquinone against sodium nitrite-induced chronic toxicity in rats: Impact on inflammation and apoptosis. Life Sci. 2017;180:1-8.
13. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. Ameasure of the effect of complex food additives on rats'adaptive responses. Світ медицини та біології. 2020; 1(71): 232-235.

SUMMARY

REMODELING OF THE RAT DUODENAL WALL UNDER THE EFFECT OF COMPLEX FOOD ADDITIVES OF MONOSODIUM GLUTAMATE, SODIUM NITRITE AND PONCEAU 4R

Grigorenko A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Lisachenko O., Perederii N.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

The purpose of the study was to establish the dynamics of changes in morphometric parameters of the structural components of the rats' duodenal wall with long-term use of a complex of food additives: sodium nitrite, sodium glutamate and Ponceau 4R. The work was performed on 84 adult nonlinear male rats,

which were given to drink 10% sodium nitrite solution, sodium glutamate was administered at a dose of 20 mg/kg in 0.5 ml of distilled water, Ponceau 4R – at a dose of 5 mg/kg in 0.5 ml distilled water 1 time per day orally. Thus, the use of a complex of dietary additives of sodium nitrite, sodium glutamate and Ponceau 4R led to changes in the morphometric parameters of all structural components of the rats' duodenal wall. This reaction is aimed at neutralizing the alterative factor and restoring the morphofunctional state of the duodenum. By the end of the observation, complete recovery of structural components was not established due to the predominance of constant negative influence of the stimulus with the occurrence of dystrophic-destructive changes.

Keywords: sodium nitrite, sodium glutamate, Ponceau 4R, duodenum, rats.

РЕЗЮМЕ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ДУОДЕНАЛЬНОЙ СТЕНКИ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ КОМПЛЕКСНЫХ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК - ГЛУТАМАТА НАТРИЯ, НИТРИТА НАТРИЯ И PONCEAU 4R

Григоренко А.С., Ерошенко Г.А., Шевченко К.В.,
Лисаченко О.Д., Передерий Н.А.

Украинская медицинская стоматологическая академия,
Полтава, Украина

Целью исследования явилось установить динамику изменений морфометрических показателей структурных компонентов стенки двенадцатиперстной кишки крыс при длительном применении комплекса пищевых добавок: нитрита натрия, глутамата натрия и Ponceau 4R.

Работа проведена на 84 половозрелых нелинейных крысах-самцах, которым давали пить 10% раствор нитрита натрия; раствор глутамата натрия в дозе 20 мг/кг в 0,5 мл дистиллированной воды, Ponceau 4R - в дозе 5 мг/кг в 0,5 мл дистиллированной воды, 1 раз в сутки перорально.

Применение комплекса пищевых добавок нитрита натрия, глутамата натрия и Ponceau 4R привело к изменениям морфометрических показателей всех структурных компонентов стенки двенадцатиперстной кишки крыс в результате реакции, направленной на обезвреживание альтерна-

тивного фактора и восстановление морфофункционального состояния двенадцатиперстной кишки. Однако, это не приводит к полному восстановлению структурных компонентов, ввиду преобладания постоянного негативного воздействия раздражителя и появления дистрофических-деструктивных изменений.

რეზიუმე

ვირთავგას დუოდენური კედლის რემოდელირება კომპლექსური საკვები დანამატების - ნატრიუმის გლუტამატის, ნატრიუმის ნიტრიტის და PONCEAU 4R ზემოქმედებით

ა.გრიგორენკო, გ.ეროშენკო, კ.შევჩენკო, ო.ლისაჩენკო, ნ.პერედერი

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია,
პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვირთავგას თორმეტგოჯა ნაწლავის კედლის სტრუქტურული კომპონენტების მორფომეტრიული ცვლილებების დინამიკის ანალიზი საკვები დანამატების კომპლექსის ხანგრძლივად გამოყენების პირობებში: ნატრიუმის ნიტრიტი, ნატრიუმის გლუტამატი და PONCEAU 4R. კვლევა ჩატარდა 84 ზრდასრულ არახაზოვან მამრ თეთრ ვირთავგაზე, რომელთაც ეძლეოდა ნატრიუმის ნიტრიტის 10%-იანი ხსნარი, ნატრიუმის გლუტამატი - დოზით 20 მგ/კგ დისტილირებული წყლის 0,5 მლ-ში, PONCEAU 4R - დოზით 5 მგ/კგ დისტილირებული წყლის 0,5 მლ-ში, დღეში ერთხელ, პერორალურად.

საკვები დანამატების - ნატრიუმის ნიტრიტის, ნატრიუმის გლუტამატის და PONCEAU 4R, გამოყენებამ განაპირობა ვირთავგების თორმეტგოჯა ნაწლავის კედლის ყველა სტრუქტურული კომპონენტის მორფომეტრიული მახვენებლების ცვლილებები, მიმართული ალტერნატიული ფაქტორის გაუვნებელყოფაზე და თორმეტგოჯა ნაწლავის მორფოფუნქციური მდგომარეობის აღდგენაზე. თუმცა, გამლიზიანების მუდმივი ნეგატიური მოქმედების სიჭარბისა და დისტროფიულ-დესტრუქციული ცვლილებების გამო, აღნიშნული ვერ უზრუნველყოფს სტრუქტურული კომპონენტების სრულ აღდგენას.

CHANGES IN THE KIDNEY AND LIVER STRUCTURE AND FUNCTIONS DURING THE EXPERIMENTAL, NON-LETHAL LOAD OF CARBON TETRACHLORIDE (CCl₄)

¹Tatarina O., ²Chulak O., ²Chulak Yu., ³Nasibullin B.

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa; ²International Humanities University, Odessa;

³Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa

Currently, there is a steady tendency for the growth of diseases of the hepatobiliary system, which is caused by a whole set of factors, both endogenous and exogenous. One of these factors is the entry into the human body of a large group of unnatural

compounds that are not used by the body for life or energy. Such compounds are called xenobiotics. Elimination of xenobiotics is carried out in different organs (lungs, skin, gastrointestinal tract), but it is most actively carried out in the liver. Transformed

hydrophilized xenobiotics are excreted by the kidneys.

The existing level of development of society is caused by the increased use of foreign substances. When these compounds enter the body, they do not take part in the implementation of vital processes and are not used as a source of energy. These compounds are defined as xenobiotics [1-3].

Xenobiotics are divided into 3 groups: a) products of human economic activity (industry, agriculture, transport); b) household chemical compounds (detergents, insecticides and perfumes); c) most drugs [2-5]. A significant accumulation of foreign substances (xenobiotics) in the body seriously threatens the health and even human life, because over time, it damages cells and causes mutations leading to malignant processes or hereditary diseases. To remove foreign compounds from the body, mechanisms of detoxification and their removal from the body were made during evolution. Elimination of xenobiotics proceeds by chemical modification in two phases. The first phase is a series of chemical reactions that makes them more hydrophilic, the second phase is the excretion of modified compounds with urine [2,5]. The first phase is carried out in the liver, the second phase is carried out by the kidneys. Excessive xenobiotic load, which creates increased requirements for liver and kidney function, causes structural and functional changes in them, which, accumulating over time, can lead to the formation of a pathological process, in particular to the development of pseudo-hepatorenal syndrome [6-10]. Based on the foregoing, the aim of our work was to identify structural and functional changes in the liver and kidneys with a single massive exposure to a xenobiotic - carbon tetrachloride (CCl₄).

Objective - to evaluate changes in the structure and function of the liver and kidneys under non-lethal carbon tetrachloride intragastric administration.

Material and methods. The material of the present work was the results obtained in the study of 46 white Wistar rats (180–200 g), which were kept under vivarium conditions at a temperature of 19–21 °C and a humidity of 40-60%, water and feed were given ad libitum. Animal experiments were carried out in compliance with the provisions of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 09.22.2010 on the protection of animals used for scientific purposes [11] and Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine № 249 of 01.03.2012 [12].

In accordance with the objectives of the study, animals were divided into two groups: 1– group of 16 intact rats (control group); 2 - group of 30 rats that were subjected to xenobiotic loading by subcutaneous injection of 0.5 ml CCl₄.

Animals were withdrawn from the experiment on the 7th day after the introduction of CCl₄. At autopsy, liver and kidney pieces were removed and 5 ml was taken. blood for biochemical research. To assess the state of renal function, daily urine was collected from animals on the eve of elimination from the experiment. The seized material of the liver and kidneys was divided into two parts. One part was fixed with a 4% solution (36 hours). Then it was carried out through alcohols of increasing concentration and poured into celloidin according to the generally accepted technique. Celloidin was used for maximum preservation of tissue structure. Histological sections 7–9 μm thick were prepared from the obtained blocks, which were stained with hematoxylin-eosin.

The second part of the material was frozen with dry carbon dioxide (t° = - 44°C), cryostatic sections 11 μm thick were made from the obtained blocks, on which the activity of succinate dehydrogenase (SDG, EC 1.3.5.1), lactate dehydrogenase (LDG,

EC. 1.1.1.27), and glutamate dehydrogenase (GDG, EC 1.4.1.3) [13]. Assessment of liver function was carried out according to changes in biochemical parameters: the content of total protein, urea, creatinine in the blood, the activity of alanine transaminase (ALT, EC 2.6.1.2) and aspartate transaminase (AST, EC 2.6.1.1), and the content of bilirubin and its fractions. Changes in liver function were performed according to the following indicators: daily urine output, glomerular filtration rate, % ring reabsorption, the amount of urea and creatinine in the urine, the amount of chloride ions and the pH of the daily urine.

The results were statistically processed using standard methods MS Excel and Statistica SPSS 10.0 application packages for Windows. The results are presented as arithmetic mean and mean error (M±m). The likelihood of difference between the indicators was evaluated by the parametric Student's t-test (with normal distribution). The data at p<0.05 were considered as plausible [14].

Results and discussion. The results of the studies showed that on the 7th day of the experiment, microscopic liver of normal size, its surface is shiny, shiny, the front edge is pointed, the color of the fabric is brown – yellow.

Microscopic examination determines the preservation of the lobular organization of the parenchyma, although the isolation of individual lobules is somewhat difficult, since part of the interlobular septa is thinned or destroyed. In the vessels of the triads and in the central vein, the phenomenon of plasmostasis is determined. In the lobules, over most of their area, hepatocytes are not distributed in an orderly manner, only around the central vein can their beam organization be observed. Most hepatocytes are small, their lumpy cytoplasm is pale colored. The nuclei are small, intensely colored, some of them are of point size (karyopycnosis). In hepatocytes around the central vein, the nuclei are medium in size but intensely stained. In the cytoplasm of many hepatocytes - small vacuoles, in the cytoplasm of the part - medium vacuoles. Between hepatocytes lymphoid cells are scattered.

According to the results of histoenzymatic studies, the activity of SDG in hepatocytes of the central zone is 3.0±0.06 conventional units of optical density (CUOD), In hepatocytes of the peripheral zone 4.5±0.5 CUOD. Perhaps this reflects a slight weakening of the reparative activity of the liver parenchyma. LDG activity in hepatocytes of the central zone of the lobule is 7.0±0.35 CUOD, in peripheral hepatocytes of 5.0±0.09 CUOD. The activity of GDG was also higher in the cells of the central zone 6.5±0.07 CUOD, and in hepatocytes of the peripheral zone 5.0±1.0 CUOD, which means the activity of this enzyme was individual. The results of assessing the state of liver function according to the main indicators are summarized in Table 1. As follows from the data obtained (Table 1), the activity of ALT and AST with a load of CCl₄ increases, which may indicate destruction of the hepatocyte membrane.

In addition, one should pay attention to a different degree of increase in the activity of these enzymes, which can be considered as a manifestation of an imbalance in the transamination process in hepatocytes, which means the violation of detoxification processes.

As for the content of bilirubin, we observe its decrease, which can be considered as a manifestation of compensatory reactions of increased excretion of xenobiotics with bile. However, the degree of change in the content of bilirubin fractions is not the same (indirect bilirubin decreases to a lesser extent), which may be associated with a weakening of the detoxification function of the liver. Accordingly, with the accumulation of the toxic form

of bilirubin, the blood urea and creatinine levels increase, which indicates a mismatch of the body's ability to remove toxic metabolites to this need. Also, there is an increase in total serum protein. Since the main binding and transporting agent of xenobiotics in the body is albumin, an increase in the total protein can be considered as a manifestation of the reaction to the xenobiotic load.

A study of the kidneys did not reveal changes in their appearance. The size of the kidneys is normal (left - 20 mm, right -19 mm), the surface is smooth, the color is grayish brown.

Microscopic examination revealed the arrangement of renal bodies in groups. In some of them, capillary glomeruli are rounded, in a significant number of them - webbed structure. In capillaries, endotheliocytes with flattened, oval, medium sized nuclei. The cytoplasm of the endotheliocytes is swollen, and vacuoles are found in some of the endotheliocytes. Most Bowman spaces are slit-like; bodies are also found in which small homogeneous eosinophilic inclusions are defined in the bowman space. The convoluted tubules, for the most part, have a free clearance. All tubules are lined with a single-layer epithelium. In part of the tubule, the epithelium swells and closes the lumen. Separate tubules have desquamated epithelial cells with pyknotic poisons. The interstitial layers are broadened due to edema or due to released lymphocytes. Direct tubules of the cerebral substance of the usual form.

According to histoenzymatic studies, the activity of SDG of the tubular epithelium is 6.5 ± 0.5 CUOD, in glomeruli 3.0 ± 0.4 CUOD.

The activity of LDG in the tubular epithelium is 6.5 ± 0.44 CUOD, the activity of this enzyme in glomerular endotheliocytes is 3.0 ± 0.5 CUOD. As for the activity of GDG, according to the data obtained in the tubule epithelium, it was 5.5 ± 0.5 CUOD and for endotheliocytes 3.0 ± 0.5 CUOD. It can be assumed that the increase in GDG activity is associated with the active use of alternative substrates in the Krebs cycle. The results of the assessment of the state of renal function by the main indicators are summarized in Table 2.

As follows from the data obtained (Table 2), daily diuresis in experimental rats is significantly decreased, this is due to a decrease in glomerular filtration rate and a decrease in the percentage of tubular reabsorption, which means there are changes characteristic of reduced renal function, which is described with the development of hepatorenal syndrome.

At the same time, there is a decrease in the amount of creatinine and urea excreted by the kidneys, but it is significant in the change in the amount of creatinine excreted, and urea is at the trend level, which means it can be assumed that a violation of the excretory function of the kidneys affects the process of excretion of large molecules more strongly.

Table 1. The dynamics of indicators of the state of liver function in rats with xenobiotic load CCl_4

Groups		I groupe (control)	II groupe (with CCl_4 load)	p*
Indicators				
ALT (mmol/l)		113.31±2.13	194.7±17.3	<0.05
AST (mmol/l)		289.64±12.12	316.82±15.7	<0.05
bilirubin (μ mol/l)	Total	84.4±0.28	4.62±1.4	<0.02
	Direct	3.06±0.18	1.83±0.1	<0.002
	Indirect	5.38±0.15	2.79±0.8	<0.05
Urea (mmol/l)		2.08±0.27	5.3±0.3	<0.02
Creatinine (mmol/l)		47.8±0.63	72.2±3.8	< 0.02
General protein (mg/ml)		68.7±2.74	79.25±8.3	<0.05

*p – level of statistical significance of differences compared with the control group

Table 2. Changes in renal activity in rats with load CCl_4

Groups		I group (control)	II group (with CCl_4 load)	p*
Indicators				
Daily Diuresis (ml / dm ² body surface)		0.96±0.06	0.75±0.09	<0.01
Glomerular filtration (ml/dm ² per minute)		0.16±0.009	0.13±0.002	>0.05
Tubular reabsorption (% of filtration)		99.58±0.009	99.19±0.003	<0.01
Excretion of creatinine (mmol)		0.017±0.001	0.015±0.001	<0.01
Urea excretion (mmol)		0.80±0.05	0.76±0.004	<0.5
Chloride excretion (mmol)		1.24±0.05	1.80±0.01	<0.01
Daily urine pH (pH)		8.75±0.54	8.37±0.04	>0.5

* - p – level of statistical significance of differences compared with the control group

There is also an increase in the excretion of chloride ions, which may indicate a violation of the ion-exchange function of the kidneys. At the same time, the pH in daily urine remains almost unchanged, which means urine acidification is not observed.

Conclusions. Thus, the results of our studies showed that the xenobiotic load with carbon tetrachloride causes changes in the structure and, accordingly, function in the liver and kidneys. In these organs there are dystrophic, and in the liver, degenerative changes, which are characterized by: vacuolization of hepatocytes, pycnosis of nuclei, plasmolysis, violation of the intralobular organization of the parenchyma and smearing of the lobular structure of the liver. Functional changes are manifested in the weakening and imbalance of the processes of transamination, a change in the nomenclature of the synthesized proteins, a change in the ratio of fractions of bilirubin. In the kidneys, dystrophic changes affect both the tubules (convoluted) and the renal corpuscles. The manifestation of functional disorders: a decrease in daily urine output, weakening excreting renal function and regulation of ion exchange. In general, the revealed changes correspond to those described in hepatorenal syndrome. However, since in addition to the xenobiotic load on the liver, other chronic or acute pathologies were not found in it, it is correct, from our point of view, to talk about the pseudo-hepatorenal syndrome when carbon tetrachloride is loaded.

REFERENCES

1. Dhaval K. Patel, Dr. Dhrubo Jyoti Sen. Xenobiotics: An Essential Precursor for Living System. American Journal of Advanced Drug Delivery. 2013;1(3). P.262-270
2. Северин Е.У. Биохимия: Пособие для ВУЗов. 5-издание Москва. GEOTAR-MEDIA. 2014; 768.
3. Кулицкая М.И. Функциональное состояние печени у крыс в условиях экспериментального гепаторенального синдрома .. Медицинская и клиническая химия, 2015.17(4): С.74-77.
4. Manon G., Laura T., Lauriane S., Mélusine M., Hélène H., Françoise C. Nuclear Receptor Metabolism of Bile Acids and Xenobiotics: A Coordinated Detoxification System with Impact on Health and Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2018; 19(11):3630. P.2-24.
5. Ito S. Biotransformation. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2014; 96(3):281-3.
6. Shah N., Silva R., Kowalski A, Desai C, Lerma E. Hepatorenal syndrome. Disease-a- Month. 2016; 62(10); P. 364-375.
7. Chen J, Gao SH. Advances in diagnosis and treatment of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2016; 24(10):797-800
8. Angeli .P, Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh Ch. R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. Journal of Hepatology. 2019; 71(4): P.811–822.
9. Durand F., Graupera I., Ginès P., Olson J., Nadim M. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. American Journal of Kidney Diseases. 2016; 67(2), P. 318-28.
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union. 2010; 276: P.33-79.
11. Министерство образования и науки; молодежи и спорта Украины, Приказ «Об утверждении Порядка проведения научными учреждениями опытов, экспериментов на животных» от 01.03.2012 N 249.
12. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T.H. Enzyme Histochemistry: A Laboratory Manual. Springer Berlin Heidelberg. 1979; P.344.
13. Алексеев Н.О, Павлова О.С, Насибуллин В.А., Ручкина А.С. Руководство по методам исследования природных и готовых лекарственных средств: минеральные природные лечебно-столовые и лечебные воды, напитки на их основе; искусственно минерализованная вода; пелоид, рассолы, глины, воски и препараты на их основе. Часть 3. Экспериментальные и доклинические исследования. Одесса: Специальное издание «UNESCO-SOCIO». 2002; 120.

SUMMARY

CHANGES IN THE KIDNEY AND LIVER STRUCTURE AND FUNCTIONS DURING THE EXPERIMENTAL, NON-LETHAL LOAD OF CARBON TETRACHLORIDE (CCl₄)

¹Tatarina O., ²Chulak O., ²Chulak Yu., ³Nasibullin B.

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa; ²International Humanities University, Odessa; ³Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa

Objective - to evaluate changes in the structure and function of the liver and kidneys under non-lethal carbon tetrachloride intragastric administration.

Experimental studies were performed on 46 white Wistar male rats. Within 7 days, the experimental group of animals underwent intoxication with the introduction of 0.5 ml of CCl₄. The state of liver function was evaluated by the activity of ALT and AST, the amount of bilirubin in the blood, the content of serum creatinine and urea, the amount of total serum protein. The state of renal function was assessed by changes in daily diuresis, glomerular filtration function, percentage of tubular reabsorption, serum creatinine and urea, indicators of chloride output and urine pH. The results of a study in experimental animals with the introduction of carbon tetrachloride showed that in the liver and kidneys there is a development of dystrophic lesions: vacuoles in the hepatocytes and endothelial cells of the glomeruli, disorders of the structural and functional organization of the liver parenchyma, swelling of Kupffer cells, swelling of the tubular epithelium, eosinophilic inclusions in the liver and renal interstitium. However, the activity of redox functions was maintained and this suggests that the detected changes are not irreversible. In the kidneys, tubular cortical degeneration was determined, which is obviously associated with the renotropic effect of gentamicin. At the same time, liver and kidney function changes. In the liver, the activity of transamination enzymes decreases, the level of urea and creatinine in the blood rises, and the level of bilirubin in the blood changes. In the kidneys, the rate of glomerular filtration and tubular reabsorption decreases, the level of creatinine and urea in the urine decreases, that is, urination and excretory function of the kidneys are impaired. The reaction to intoxication with carbon tetrachloride is also observed from other functional systems. In the peripheral blood, the number of red blood cells decreases (the transport function of red blood cells persists). The balance and intensity of lipid peroxidation processes and the antioxidant

system are disturbed. Violation of the energy supply of the transmembrane potential, a decrease in ESR, and the content of total blood protein increases (the changes nomenclature of plasma proteins). With a non-fatal load of carbon tetrachloride, dystrophic changes in the liver and destructive changes in the kidneys were detected. The detoxification potential of the liver and urinary function of the kidneys decreased. Changes in nature were similar to those described in hepatorenal syndrome. However, taking into account that no nosology of liver damage was found, the activity of redox enzymes is preserved, the detected violations can be defined as pseudohepatorenal syndrome.

Keywords: xenobiotics, liver, kidneys, metabolism, carbon tetrachloride (CCl₄), pseudogepatorenal syndrome

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ НЕСМЕРТЕЛЬНЫХ НАГРУЗКАХ ТЕТРАХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ (CCl₄) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Татарина О.В., ²Чулак О.Л., ²Чулак Ю.Л.,
³Насибуллин Б.А.

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова; ²Международный гуманитарный университет, Одесса; ³Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины, Одесса

Цель исследования - оценка изменения структуры и функции печени и почек при несмертельной нагрузке тетрахлористым углеродом.

Экспериментальные исследования проведены на 46 белых крысах-самцах линии Вистар. В течение 7 дней опытной группе животных проводили тетрахлол углеводистую интоксикацию введением 0,5 мл тетрахлористого углерода (CCl₄). Состояние функции печени оценивали по активности АЛТ и АСТ, количеству билирубина в крови, содержанию креатинина, мочевины и общего белка в сыворотке крови; состояние функции почек - по изменениям суточного диуреза, функции клубочковой фильтрации, проценту канальцевой реабсорбции, содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови, показателям вывода хлоридов и рН мочи.

Результаты исследования на подопытных животных при введении тетрахлористого углерода показали, что в печени и почках отмечается развитие дистрофических поражений: вакуоли в гепатоцитах и эндотелиоцитах клубочков, нарушение структурно-функциональной организации паренхимы печени, набухание клеток Купфера и канальцевого эпителия, эозинофильные включения в печени и интерстиции почек. Однако активность окислительно-восстановительных функций сохранялась, что позволяет предполагать обратимость обнаруженных изменений. В почках определялась дегенерация коры канальцев, что, по всей вероятности, вызвано ренотропным действием гентамицина. Одновременно изменяется функция печени и почек. В печени снижается активность ферментов трансаминирования, повышается уровень мочевины и креатинина, изменяется уровень билирубина в крови. В почках снижается скорость клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, а также уровень креатинина и мочевины в моче, т.е. нарушается

мочеобразование и выводная функция почек. Реакция на интоксикацию тетрахлористым углеродом наблюдается и со стороны других функциональных систем. В периферической крови снижается число эритроцитов, транспортная функция эритроцитов сохраняется. Нарушается баланс и интенсивность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Происходит нарушение энергообеспечения трансмембранного потенциала, снижение СОЭ, возрастает содержание общего белка крови (меняется номенклатура белков плазмы).

При несмертельной нагрузке тетрахлористым углеродом обнаружены дистрофические изменения в печени и деструктивные - в почках. Снижается детоксикационный потенциал печени и мочевыводящая функция почек. Изменения по своему характеру приближены к описанным при гепаторенальном синдроме. Однако, учитывая, что нозологии поражения печени не выявлено, активность окислительно-восстановительных ферментов сохранена, обнаруженные нарушения можно определить как псевдогепаторенальный синдром.

რეზიუმე

ღვიძლის და თირკმლის სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილებები ნახშირბადის ტეტრაქლორიდით (CCl₄) არასასიკვდილო დატვირთვის პირობებში ექსპერიმენტში

¹ო.ტატარინა, ²ო.ჩულაკი, ²ი.ჩულაკი, ³ბ.ნასიბულინი

¹ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²საერთაშორისო ჰუმანიტარული უნივერსიტეტი, ოდესა; ³უკრაინის რეპილიტაციისა და კურორტოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ოდესა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ღვიძლის და თირკმლის სტრუქტურისა და ფუნქციის ცვლილებების შეფასება ნახშირბადის ტეტრაქლორიდით (CCl₄) არასასიკვდილო დატვირთვის პირობებში.

ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარებულია ვისტარის სახის 46 თეთრ მამრ ვირთავაზე. საცდელი ცხოველების ჯგუფს 7 დღის განმავლობაში უტარდებოდა ინტოქსიკაცია 0.5 მლ ნახშირბადის ტეტრაქლორიდის შეყვანით. ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობა ფასდებოდა ალანინამინოტრანსფერზას და ასპარტატამინოტრანსფერზას აქტივობის, სისხლში ბილირუბინის რაოდენობის, სისხლის პლაზმაში კრეატინინის, შარდოვანას და საერთო ცილის შემცველობის მიხედვით. თირკმლების ფუნქციური მდგომარეობა ფასდებოდა დღეღამური დიურეზის ცვლილებებით, გორგლოვანი ფილტრაციის ფუნქციით, მილაკოვანი რეაბსორბციის პროცენტით, სისხლის პლაზმაში კრეატინინის და შარდოვანას შემცველობის, ქლორიდების გამოყვანის და შარდის pH-ის მიხედვით.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ღვიძლსა და თირკმლებში აღინიშნება დისტროფიული ცვლილებების განვითარება: ვაკუოლები ჰეპატოციტებსა და გორგლოვების ენდოთელიოციტებში, ღვიძლის პარენქიმის სტრუქტურულ-ფუნქციური ორგანიზაციის დარღვევები, კუპფერის უჯრედების და მილაკოვანი ეპითელიუმის შემუქება, ეოზინოფილური ჩანართები ღვიძლსა და თირკმლების ინტერსტიციაში. თუმცა, უანგვა-ად-

დგენითი ფუნქციების აქტივობა შენარჩუნებული იყო, რაც იძლევა ვარაუდის საფუძველს განვითარებული ცვლილებების შექცევადობის შესახებ. თირკმელში აღინიშნა მილაკების ქერქის დეგენერაცია, რაც, როგორც ჩანს, გამოწვეულია გენტამიცინის რენოტროპული მოქმედებით. ამავე დროს, იცვლება ღვიძლისა და თირკმლების ფუნქციები.

ღვიძლში ქვეითდება ტრანსამინირების ფერმენტების აქტივობა, მატულობს შარდოვანას და კრეატინინის დონე, იცვლება ბილირუბინის დონე სისხლში. თირკმელში ქვეითდება გორგლოვანი ფილტრაციის და მილაკოვანი რეაბსორბციის სიჩქარე, ასევე, კრეატინინის და შარდოვანას დონე შარდში, ანუ ირღვევა შარდწარმოქმნა და თირკმლების გამომყვანი ფუნქცია. რეაქცია ნახშირბადის ტეტრაქლორიდით ინტოქსიკაციაზე აღინიშნება სხვა ფუნქციურ სისტემებშიც. პერიფერიულ სისხლში ქვეითდება ერთროციტების რაოდენობა, თუმცა, ერთროციტების სატრანსპორტო

ფუნქცია შენარჩუნებულია. ირღვევა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის და ანტიოქსიდაციური სისტემის ბალანსი და ინტენსივობა, ასევე ტრანსმემბრანული პოტენციალის ენერგოუზრუნველყოფა, მცირდება ედს, სისხლში მატულობს საერთო ცილის შემცველობა (იცვლება სისხლის პლაზმის ნომენკლატურა).

ნახშირბადის ტეტრაქლორიდით არასასიკვდილო დატვირთვისას დადგენილია დისტროფიული ცვლილებები ღვიძლში და დესტრუქციული – თირკმლებში; ქვეითდება ღვიძლის დეტოქსიკაციური პოტენციალი და თირკმლების შარდგამომყვანი ფუნქცია. ცვლილებები, თავისი ხასიათით, მსგავსია ჰეპატორენული სინდრომის დროს აღწერილი ცვლილებებისა; თუმცა, იმის გათვალისწინებით, რომ ღვიძლის დაზიანების ნოზოლოგია აღმოჩენილი არ არის და ჟანგვა-აღდგენითი ფერმენტების აქტივობა შენარჩუნებულია, დადგენილი ცვლილებები შეიძლება განისაზღვროს, როგორც ფსევდოჰეპატორენული სინდრომი.

НАЛОЖЕНИЕ БИЛИОДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ МЕТОДОМ ВЧ-ЭЛЕКТРОСВАРИВАНИЯ

¹Гуцуляк А.И., ²Булик И.И., ¹Пасько А.Я., ¹Иванина В.В., ¹Мищук В.В., ¹Гуцуляк В.И.

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет;

²Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, Киев, Украина

На сегодняшний день актуальной остается проблема формирования билиодигестивных анастомозов (БДА) при нарушении магистрального желчеоттока. Гепатикоеностомия на Ру петле является стандартной операцией, которая производится как при заболеваниях, так и повреждениях внепеченочных желчных протоков. Важным преимуществом данного метода является возможность сформировать анастомоз адекватной ширины не только при расширении желчных протоков на фоне хронической желчной гипертензии, но и на нерасширенных протоках в случаях интраоперационного выявления повреждения или при наличии внешнего желчного свища [1-3].

Однако ранние послеоперационные осложнения, такие как несостоятельность швов и желченстечение, формирование абсцессов, холангит возникают у около 20% больных, отдаленные, преимущественно в виде стриктур – у 10-30% [4-7]. Также практически нерешенным остается вопрос формирования БДА в условиях воспаления тканей и особенно желчного перитонита. Из-за высокого риска возникновения несостоятельности швов при наличии острой воспалительной реакции в тканях органов брюшной полости, существующие методы не дают возможности провести одноэтапное реконструктивно-восстановительное оперативное вмешательство, а требуют предварительного проведения длительной противовоспалительной терапии [1,8,9].

Таким образом, проблема нарушения магистрального желчеоттока требует дальнейшего изучения и разработки

новых методов хирургического лечения с использованием современных технологий, позволяющих формировать надежные БДА как в условиях неизмененных тканей, так и в условиях их воспаления [10-12].

Цель исследования – разработать новый способ наложения билиодигестивных анастомозов, который бы позволил формировать анастомозы, как на неизмененных желчных протоках, так и в условиях их воспаления.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проводилось на 50 кроликах породы «Шиншила». В ходе экспериментального исследования были соблюдены нормы, предусмотренные «EU Directive 2010/63/EU for animal experiments» и приказом №249 Министерства образования и науки Украины «Об утверждении Порядка проведения научными учреждениями исследований, экспериментов на животных».

Все животные помещались на карантин, а затем содержались в отдельных клетках. Хирургические вмешательства проводились в надлежащем образом оборудованной операционной. Все хирургические вмешательства проводились под общей внутривенной анестезией, путем введения в брюшную полость раствора тиопентала Na 5% - 3,0 мл в сочетании с раствором пропофола 0,1% - 6,0 мл. В ходе операции при необходимости животным вводили еще 1,5 - 3,0 мл тиопентала Na и 3,0 - 6,0 мл пропафола. В послеоперационный период кролики получали обезболивающие кеторолак 3% - 0,5 мл в/м 2 раза в день в течение 3 дней и

антибиотик цефтриаксон 0,1 в/м 2 раза в день в течение 3-5 дней. Выведение животных из эксперимента было осуществлено путем введения раствора тиопентала Na в брюшную полость в избыточной дозировке.

Животные были разделены на основную группу (n=35) и группу сравнения (n=15). Учитывая, что диаметр общей желчной протоки взрослого кролика составляет 1-2 мм, что не дает технической возможности сформировать гепатико-юноанастомоз (ГЕА), поэтому как аналог ГЕА накладывали холецистоэнтероанастомоз (ХЭА). Чтобы максимально приблизить условия эксперимента к клиническим ХЭА формировали на петле тонкой кишки (ТК) выключенной по Ру, с последующим восстановлением пассажа кишечного содержимого путем наложения энтероэнтероанастомоза (ЭЭА) по типу конец в бок.

В основной группе формировали однорядные эвертирующие ХЭА и ЭЭА методом высокочастотной (ВЧ) электросварки аппаратом «Патонмед ЕКВЗ-300» в режиме «Ручная сварка». Сначала на противоположные концы создаваемого соустья, накладывали два П-образные шва-держалки. Данные швы сводили соединяемые органы и обеспечивали выворачивания краев желчного пузыря (ЖП) и тонкой кишки (ТК). Далее проводили наложения точечных сварочных соединений (швов) по всему периметру анастомоза. За счет того, что сварочные швы были эвертирующими удалось достичь максимально идеального сопоставления слизистой к слизистой, второй ряд швов не накладывали. Аналогичным способом формировали межкишечный анастомоз.

В группе сравнения анастомозы формировали традиционным шовным методом. ХЭА и ЭЭА накладывали однорядным непрерывным швом, использовали шовный материал ПДС 5/0 на атравматической игле. Края типично вворачивали внутрь, второй ряд швов не накладывали.

Каждая из групп соответственно были разделены на 2 подгруппы: а) здоровые животные – анастомозы формировали на неизмененных тканях; б) животные с перитонитом – анастомозы накладывали на воспаленных тканях на фоне смоделированного желчного перитонита.

Моделирование разлитого желчного перитонита проводили путем введения в брюшную полость взвеси лабораторной культуры *E. coli* в количестве $1,0 \times 10^8$ КОЕ/мл на 1 кг массы тела, которую добавляли к стерильной медицинской желчи из расчета 2 мл желчи на 1 кг массы тела. Введение суспензии проводили шприцем путем пункции по белой линии в дистальной части брюшной полости. Через 24 ч у животных развивался разлитой серозно-фибринозный или гнойно-фибринозный перитонит (рис. 1).



Рис. 1. Разлитой серозно-фибринозный перитонит петли тонкого и толстого кишечника гиперемированы, раздутые, с наложениями фибрина

Для определения безопасности и надежности анастомозов, сформированных методом ВЧ-электросварки, проводили определение их проходимости, герметичности и прочности, также проводилось макро- и микроскопическое оценивание участка сварочного шва в разные сроки после операционного периода. Полученные в основной группе результаты сравнивали при наложении анастомозов на неизмененных и воспаленных тканях, а также с группой сравнения.

Герметичность и прочность анастомозов определяли методами гидро- и пневмопресии. Методом гидропресии интраоперационно определяли прочность и проходимость полученных соединений сразу после их формирования. Для этого при оценке ХЭА пережимали тонкую кишку дистальнее места анастомоза и с помощью шприца вводили в нее стерильный физиологический раствор до полного заполнения просвета кишки и желчного пузыря жидкостью (рис. 2). После чего оценивали наличие или отсутствие подтекания с участка сварочного шва. Также проводили дополнительную оценку герметичности слегка нажимая на заполненную жидкостью кишку. Аналогично оценивали герметичность ЭЭА (рис. 3).



Рис. 2. Интраоперационное определение герметичности и проходимости сварочного холецистоэнтероанастомоза методом гидропресии



Рис. 3. Интраоперационное определение герметичности и проходимости сварочного энтероэнтероанастомоза методом гидропресии

Методом пневмопресии определяли прочность анастомозов. Пневмопресию проводили *in vitro*, животное выводили из эксперимента и проводили забор материала. В пересеченный конец Ру петли вводили троакар диаметром 5 мм, к которому подсоединяли манометр и шприц объемом 50 мл. Троакар, введенный в петлю кишки, герметично фиксирова-

ли лигатурами, препарат помещали в сосуд с водой и постепенно нагнетали воздух до момента потери герметичности. В момент выделения пузырьков воздуха в области шва анастомоза фиксировали показатель давления на манометре. Аналогичным способом проводили манометрию ЭЭА – в одну из петель вводили троакар, а две другие перекрывали зажимами или перевязывали. Данный метод позволял оценить не только прочность анастомоза, но и определить и оценить его проходимость.

Для установления изменений, которые происходят в тканях при сварке, проводили гистологическое исследование участка сварочного шва и окружающих тканей. После вывода животных из эксперимента для гистологического исследования высекали участки органов в месте их соединения. Полученный материал в течение 2-х суток фиксировали в 10% растворе формалина. С каждого анастомоза брали 5-6 фрагментов, которые уплотняли в парафине. Делали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, азур-II-эозином.

Результаты и их обсуждение. Оценку результатов проводили в различные сроки после операции – непосредственно во время операции, на 2-й, 7-й, 21-й дни, 3, 6 месяцев и 1 год.

Определение герметичности и проходимости сварочных анастомозов проводили методом гидропресии непосредственно во время операции. При проведении гидропресии во всех случаях отмечалась хорошая проходимость и герметичность анастомозов.

Определение прочности и проходимости сварочных анастомозов методом пневмопресии проводили сразу после операции, на 2-й, 7-й, 21-й дни, 3 и 6 месяцев. Непосредственно после формирования ХЭА выдерживали давление от 40 до 100 мм рт ст. На начальных этапах исследования показатель колебался в районе 40-60 мм рт ст, а после подбора оптимального режима сварки и отработки техники формирования анастомозов давление разрыва увеличилось до 80-100 мм рт ст. На второй день показатели манометрии держались в тех же пределах 80-100 мм рт ст, на седьмой день росли до 140-150 мм рт ст, а через 21 день после операции прочность анастомозов была практически равна прочности интактной кишки и составила 240-250 мм рт ст. Через 3 и 6 месяцев прочность участка сварочного шва превышала прочность интактной стенки желчного пузыря и ТК.

При разлитом инфицированном желчном перитоните и формировании анастомозов на воспаленных тканях, какой-либо существенной разницы в показателях манометрии обнаружено не было – начальная прочность сварочного соединения также колебалась в вышеуказанных пределах от 40 до 100 мм рт ст. Также не было обнаружено разницы показателей в послеоперационном периоде. После устранения явлений воспаления процессы регенерации в области сварочного шва протекали одинаково и показатели его прочности в разные сроки после операции практически совпадали.

Это же можно констатировать и относительно межкишечных анастомозов. Несмотря на то, что при формировании ЭЭА сваривались стенки только кишечника, которые являются несколько толще и крепче чем стенки желчного пузыря, но прочность самого сварочного соединения была практически одинаковой в обоих видов анастомозов.

Относительно шовных анастомозов, то отмечался резкий контраст в зависимости от условий, в которых они были сформированы. Так при наложении анастомозов на невоспаленных тканях их начальная прочность составляла 80-100 мм рт ст. При этом давление воздух начинал выхо-

дить через отверстия от вкола иглы. При наложении швов в условиях перитонита показатели манометрии резко падали – в условиях разлитого инфицированного перитонита и выраженного воспаления тканей нити легко прорезывались и анастомоз терял герметичность при минимальных показателях давления в 10-15 мм рт ст. При местном перитоните и умеренном или незначительном воспалении тканей эти показатели увеличивались до 30-50 мм рт ст, чего было достаточно для сохранения герметичности анастомозов в послеоперационном периоде. Аналогично со сварочными анастомозами, при формировании шовных не было обнаружено какой-либо существенной разницы в показателях прочности между ХЭА и ЭЭА.

Макроскопическую оценку внешнего и внутреннего вида анастомозов проводили сразу после операции, на 2-й, 7-й, 21-й дни, через 3, 6 месяцев и 1 год, определялась их проходимость и прецизионность сопоставления слизистых оболочек.

Непосредственно после сварки соединения имело вид циркулярного охватывающего анастомоз валика шириной 1-2 мм и высотой около 4 мм (от края стенки органов к свободному краю сварочного шва). Сварочный шов был серого цвета, без видимых участков некроза (рис. 2, 3). Со стороны просвета анастомоза шов имел вид тонкой полосы светло-серого цвета шириной 1,5-2 мм, термических поражений слизистой оболочки вне шва визуально не наблюдалось. Отмечали полную проходимость всех анастомозов, их внутренний диаметр практически соответствовал длине разрезов стенок свариваемых органов.

На вторые сутки после формирования сварочный шов сохранял первоначальную форму валика, визуально ткани были полностью жизнеспособными, распространение участков термического влияния за пределы сварочного шва не было, сужение просвета анастомоза также не наблюдали (рис. 4).

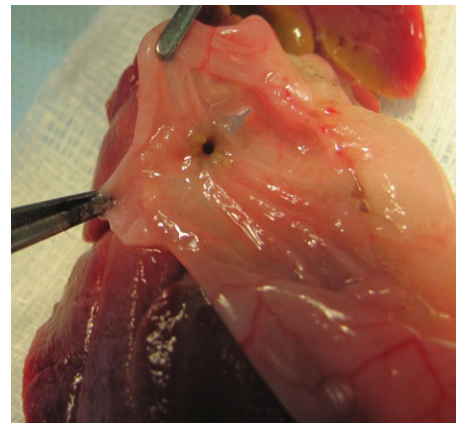


Рис. 4. Сварочный ХЭА, вторые сутки после операции, вид со стороны просвета тонкого кишечника

Спустя 7 дней после формирования анастомоза внешний вид шва изменялся – он все еще сохранял форму валика, но его высота несколько уменьшалась (до 2-3 мм), а ширина увеличивалась (до 3 мм), ткани сварочного шва, которые испытывали термического воздействия меняли свой цвет с серого до розовато-белого, хотя все еще отличались от окружающих интактных тканей. Со стороны просвета анастомоза линия шва четко определялась, но аналогично менялся ее цвет из светло-серого до более розового. Участков некроза и признаков стенозирования не отмечали.

Спустя 21 день после операции место шва снаружи ви-

зуально не определялось, валик, который образовался в процессе сварки, полностью исчезал и сплошной серозный слой в ЭЭА переходил из приводящей петли на отводную, а в ХЭА за счет выпуклости стенок желчного пузыря в месте соединения даже образовывалась незначительная борозда. Цвет сварочного шва соответствовал цвету окружающих тканей и только при тщательном рассмотрении вблизи можно было увидеть едва заметную линию в месте соединения. Изнутри анастомоза в месте соединения отмечался тонкий рубец в виде валика розового цвета, шириной 1-2 мм. Просвет анастомоза был обычной округлой формы, никаких явлений стенозирования не определяли.

В срок 3 месяца место соединения извне было покрыто восстановленной серозной оболочкой, рубец был едва заметен, линия сварочного шва в ХЭА определялась за счет разницы в цвете ткани желчного пузыря и ТК, а в ЭЭА не определялась вообще. Изнутри линия соединения была полностью покрыта восстановленной слизистой оболочкой и визуально почти не определялась. Анастомозы были полностью проходимые, без каких-либо признаков сужения.

Спустя 6 месяцев после операции место соединения желчного пузыря и тонкой кишки можно было определить только за счет различий в цвете и структуре тканей этих органов, а место сварки в ЭЭА ни снаружи, ни изнутри визуально не определялось, также не было никаких признаков стеноза (рис. 5).



Рис. 5. Сварочный ЕЭА, 6 месяцев после операции, вид снаружи

Спустя 1 год после операции картина была аналогичная, как и после 6 месяцев. Желчный пузырь был обычной формы и цвета, спаечный процесс в области ХЭА был минимально выраженный и проявлялся только в месте соединения желчного пузыря и ТК. Изнутри слизистая оболочка желчного пузыря визуально была нормальной структуры без явлений воспаления и гиперплазии. Желчный пузырь содержал обычную желчь без осадка и конкрементов. Было проведено забор желчи на стерильность, роста микроорганизмов не выявлено. ХЭА округлой формы d 4-5 мм, свободно проходной.

ЭЭА спустя 1 год после формирования: цвет, структура и диаметр приводной, отводной и Ру петель не отличались между собой и соответствовали нормальным характеристикам ТК. Спаечный процесс в области ЭЭА отсутствовал. Место сварочного шва визуально не определялось, серозная оболочка и видимые мелкие сосуды плавно переходили через зону соединения. Изнутри место соединения визуально также не определялось, слизистая оболочка равномерно покрывала участок сварочного шва. Гипертрофии стенок приводящей петли, которая бы свидетельствовала о стенозиро-

вании, обнаружено не было. ЭЭА был проходной, диаметр анастомоза составлял 6-7 мм и соответствовал диаметру ТК.

При макроскопической оценке анастомозов, сформированных в условиях невоспаленных тканей и анастомозов, сформированных на фоне перитонита значительных различий в структуре сварочного шва и сроках заживления обнаружено не было. На фоне выраженного воспаления можно отметить начальный отек тканей свариваемых органов, который после ликвидации перитонита и на фоне антибиотикотерапии уменьшался уже на вторые послеоперационные сутки. А начиная с 7 суток отек тканей и другие воспалительные явления со стороны органов брюшной полости визуально не определялись и процессы регенерации в участках сварочного шва проходили одинаково в обеих подгруппах подопытных животных.

Проводилось макроскопическое оценивание анастомозов и при формировании их традиционным шовным методом. В первые 3 суток можно отметить незначительный отек и гиперемиию в области шва, которые несколько увеличивались на 7 сутки. Учитывая первичное вворачивание краев, в сумме это приводило к умеренному сужению просвета анастомоза примерно на 1/4 его диаметра. Спустя 21 день после операции место соединения извне определялось в виде тонкой линии беловатого цвета, а изнутри в виде валика шириной 2-3 мм. Хотя шовный материал определялся, но реактивный отек практически исчезал и сужение просвета анастомозов если и было, то незначительное. Через 3 месяца линия анастомозов извне была едва заметной. Внутри отмечались фрагменты шовного материала, наблюдалась их деструкция и отторжение в просвет анастомоза. Линия соединения имела вид валика. Визуально слизистая оболочка полностью покрывала линию шва без каких-либо дефектов. Прходимость анастомозов была хорошая, диаметр ХЭА составлял около 4-5 мм, диаметр ЭЭА практически соответствовал диаметру тонкой кишки. В срок 6 месяцев состояние шовных анастомозов оставалось удовлетворительным, фрагментов шовного материала и явлений стенозирования не наблюдалось.

Также нужно отметить, что при формировании анастомозов методом ВЧ-электросварки в брюшной полости практически отсутствовал спаечный процесс. В то время, как при шовных анастомозах в ряде случаев наблюдались значительные плоскостные соединения или образование в подпеченочном пространстве конгломерата из желудка, кишечника и большого сальника.

Патоморфологическое исследование участка сварочного шва для установления изменений, которые происходят в тканях при сварке, проводили сразу после операции, на 2, 7, 21 сутки, спустя 3, 6 месяцев и 1 год.

При проведении гистологического исследования сразу после формирования ХЭА и ЭЭА обнаружено, что в области сварочного шва образовался коагуляционный струп, который захватывал все слои стенки желчного пузыря и ТК. По обе стороны от линии шва оболочки стенок органов были набухшие, отмечались значительные участки десквамации мезотелия с поверхности серозной оболочки. Со стороны слизистой оболочки наблюдалась фрагментация ворсинок, а также десквамация эпителия. В области термического воздействия стенки были уплотнены вследствие выраженной дегидратации, в слизистой и подслизистой оболочках отмечались участки гомогенизации коллагеновых волокон. В подслизистой оболочке и окружающем циркулярном слое мышечной оболочки формировались лакуны в результате

парообразования. В окружающих место сварки участках желчного пузыря отмечались явления дезэпителизации, в ТК – повышенная десквамация эпителиоцитов и фрагментация некоторых ворсинок. Наблюдались участки полнокровия и стаза в сосудах собственной пластинки слизистой оболочки. В мышечной оболочке наблюдалась деструкция некоторых мышечных волокон.

На вторые сутки после операции в прилегающих к коагуляционному струпу участках отмечалась выраженная десквамация эпителиоцитов и деструкция некоторых ворсинок, наблюдались очаги коагуляционного некроза, которые захватывали главным образом слизистую и подслизистую оболочки.

На 7-й день в области ХЭА формировался небольшой массив грануляционной ткани. Наблюдалось увеличение плотности капиллярной сетки, в основном со стороны просвета анастомоза, в более глубоких слоях количество кровеносных сосудов было меньше. Капилляры слизистой, подслизистой и мышечной оболочек на удалении от зоны анастомоза были расширены, полнокровные. Слизистая оболочка ТК частично сохранена, отмечалась повышенная десквамация эпителиоцитов с верхушек ворсинок. Серозная оболочка: мезотелий практически отсутствует в зоне соединения. Со стороны слизистой желчного пузыря эпителиальная пластинка отсутствует на значительном расстоянии, внутренняя поверхность покрыта массами детрита. В стенке пузыря более выраженные признаки отека, наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация и были заметны нейтрофильные гранулоциты и макрофаги. В области ЭЭА наблюдались аналогичные воспалительные изменения и между фрагментами коагуляционных масс начинала формироваться грануляционная ткань.

На 21-й день в области ХЭА новообразованная соединительная ткань была васкуляризирована. В области шва наблюдалось частичное восстановление слизистой оболочки, как со стороны желчного пузыря, так и со стороны ТК. Через 21 день в области ЭЭА сформировался достаточно зрелый рубец, который был образован сеткой коллагеновых волокон и фиброцитами. В глубоких слоях рубца были заметны небольшие фрагменты коагуляционных масс, которые были окружены макрофагами и поддавались лизису. В зоне шва слизистая оболочка была восстановлена на значительном участке, эпителиальные клетки «наползали» на внутреннюю поверхность рубца, однако количество бокаловидных клеток было значительно снижено по сравнению с интактными участками.

Через 3 месяца в зоне ХЭА слизистая оболочка была восстановлена полностью, рубец зрелый, тонкий, без выраженного коллагенообразования. Явлений деформации и стеноза не выявлено. Признаки воспаления, как в области шва, так и в окружающих тканях отсутствовали. ЭЭА: в месте сварки сформирован тонкий зрелый рубец без выраженного коллагенообразования. Слизистая оболочка вдоль линии шва в некоторых участках истончена, в других восстановлена полностью. Признаков воспаления в области шва и окружающих тканях не обнаружено (рис. 6)

ХЭА через 6 мес: в области шва сформировался массив зрелой, умеренно плотной и васкуляризированной соединительной ткани. Ткань рубца зрелая без признаков фиброза, местами с диффузной лимфоцитарной инфильтрацией. Линия шва полностью покрыта восстановленной слизистой оболочкой (рис. 7). ЭЭА: стенка ТК в области соединения восстановлена, несколько неравномерная по толщине.

Отмечались участки утолщения с хаотичным размещением восстановленных пучков гладкомышечных волокон. Признаков воспаления, явлений фиброза и пролиферации соединительной ткани в сторону просвета анастомоза не обнаружено.

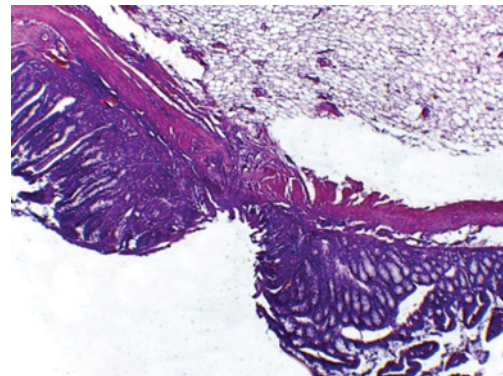


Рис. 6. Сварочный ЭЭА, 3 месяца после операции, восстановление слизистой оболочки в месте сварки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: x40

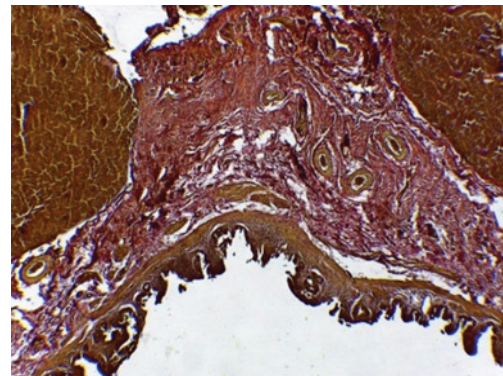


Рис. 7. Сварочный ХЭА, 6 месяцев, восстановленная слизистая оболочка в области сварочного шва. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Ув.: x40

С целью оценки отдаленных результатов гистологическое исследование также было проведено через 1 год после операции. В области сварочного шва ХЭА сформировался зрелый рубец без выраженных признаков коллагенообразования (фиброза). Слизистая восстановлена полностью. ЭЭА – рубец зрелый, без признаков воспаления и фиброза, пучки гладкомышечных клеток расположены неупорядоченно, между пучками гладкомышечных клеток расположены пучки коллагеновых волокон. Слизистая оболочка в области шва восстановлена.

Относительно анастомозов, сформированных в условиях разлитого инфицированного перитонита на воспаленных тканях, то существенных отличий в гистологической картине сразу после сварки не обнаружено, структура коагуляционного рубца и изменения в оболочках были такими же, как и при формировании анастомозов на невоспаленных тканях. Из отличий можно выделить разве что более выраженный отек тканей желчного пузыря и ТК, который возникал не из-за сварки, а вследствие воспалительных явлений в брюшной полости.

На 2 сутки продолжал держаться отек стенок ТК и желчного пузыря, в венах и некоторых артериях отмечались тромбы. А уже на 7-й день, после угасания воспалительных явлений в брюшной полости, различия в структуре линии сва-

рочного шва и окружающих тканях практически не определялись. В последующие сроки различий в процессах регенерации анастомозов, сформированных в условиях воспаления по сравнению с невоспаленными тканями, не обнаружено.

В группе сравнения, после наложения анастомозов традиционным шовным методом, на 1 день в ответ на операционную травму наблюдались расстройства микрогемодинамики, которые приводили к ишемическим изменениям в тканях. На 2 сутки после операции отмечалась фрагментация ворсинок и дезэпителизации с поверхности слизистых оболочек желчного пузыря и ТК, а также появлялся умеренный отек тканей в месте соединения. При формировании шовных анастомозов в условиях воспаленных тканей на фоне местного серозного перитонита в стенках этих органов обнаружены множественные небольшие очаги некроза.

Спустя 7 дней после операции отмечались явления дистрофии слизистой оболочки, как желчного пузыря, так и ТК, десквамация эпителиоцитов и фрагментация ворсинок. Сохранялся умеренный отек тканей, участок шва со стороны просвета анастомозов был покрыт массами детрита. Значительных различий в гистологической картине при наложении анастомозов в условиях серозного перитонита с анастомозами, сформированными на невоспаленных тканях, не обнаружено. Спустя 21 день наблюдалось формирование грануляционной ткани и замещения ею тканей подслизистой, мышечной и серозной оболочек в месте соединения. Процессов эпителизации в области рубца в отличие от анастомозов, сформированных методом ВЧ-электросварки, не отмечалось.

Спустя 3 месяца после операции в области ХЭА сформировалась зрелая рубцовая ткань. Слизистая оболочка восстанавливалась не полностью, в некоторых участках в центре линии шва она отсутствовала, однако отмечались признаки регенерации, эпителиальная пластинка начинала укрывать рубец. В других участках слизистая оболочка была восстановлена. ЭЭА – стенка ТК в области шва утолщалась на 15-20%, целостность стенки восстанавливалась полностью. Мышечная оболочка заменялась параллельно расположенными пучками коллагеновых волокон. Серозная оболочка была восстановлена, васкуляризирована, покрытая мезотелием.

Спустя 6 месяцев слизистая оболочка в области шва была восстановлена, однако ворсинки были более короткие, а крипты менее глубокие, чем на интактных участках. Стенка кишечника несколько истончалась из-за отсутствия полного восстановления мышечной оболочки. В области шва и окружающих тканях отмечалась слабая лимфоцитарная инфильтрация.

В результате проведенных исследований установлено, что показатели начальной прочности анастомозов, сформированных методом ВЧ-электросварки, практически соответствовали прочности шовных анастомозов и были достаточными для обеспечения возможности сварочного соединения. В послеоперационном периоде прочность сварочного шва возрастала до 7-го дня в 1,5-3 раза, а через 21 день достигала прочности интактной кишки. Важным преимуществом сварочного шва является то, что показатели его прочности практически одинаковы, как при наложении на неизмененных, так и в условиях воспаленных тканей.

Соединение тканей происходило за счет процессов термoadгезии. Сварочный шов образовывался из дегидратированных и коагулированных тканей подслизистой и мышечной оболочек, слизистая и серозная оболочки практически полностью разрушались и в дальнейшем значительной роли не играли. Уже в течение первой недели наблюдались регенерационные процессы – начинала формироваться грану-

ляционная ткань и происходила пролиферация капиллярной сетки. Спустя 21 день образовался довольно зрелый рубец и начиналась эпителизация, формирование рубца и его эпителизация завершалась в сроки от 3 месяцев, а полностью созревания рубца до 6 месяцев.

Сравнивая результаты соединения тканей методом сварки с шовным, можно отметить, что процессы регенерации после сварки проходят аналогично, как и при использовании лигатур. При гистологическом и макроскопическом исследовании нарушения или замедления формирования рубца в области сварочного шва выявлено не было. В связи с отсутствием инородного шовного материала и прецизионном сопоставлении тканей отмечался менее выраженный местный реактивный воспалительный ответ, что в конечном итоге давало более тонкий рубец и несколько более быструю эпителизацию участка соединения. Существенными преимуществами анастомозов, сформированных методом ВЧ-электросварки, кроме отсутствия шовного материала в месте соединения является отсутствие пролабирования тканей в просвет анастомоза, что предотвращает начальное сужение анастомозов и дальнейшее стриктурообразование вследствие чрезмерных регенеративных процессов.

Высокие показатели надежности и безопасности метода ВЧ-электросварки тканей дали основания для его использования в клинической практике при формировании БДА. Метод был успешно применен для формирования ГЕА у 14 больных с нарушением магистрального желчотока по причине злокачественных опухолей периапулярной зоны, тубулярного стеноза дистального отдела общего желчного протока на фоне хронического панкреатита, рубцовых стриктур и ятрогенных повреждений желчевыводящих протоков.

Выводы: 1. Метод ВЧ-электросварки в равной степени позволяет формировать надежные билиодигестивные и межкишечные анастомозы, как в условиях неизмененных, так и воспаленных тканей, чем выгодно отличается от традиционного лигатурного метода, при котором формирование анастомозов в условиях воспаленных тканей является крайне опасным из-за высокого риска возникновения несостоятельности наложенных швов.

2. Все анастомозы, сформированные методом ВЧ-электросварки, были проходимые и герметичные.

3. Сварочные анастомозы имели достаточную начальную прочность. Прочность сварочного шва в послеоперационном периоде увеличивалась в линейной прогрессии и не зависела от наличия или степени воспаления тканей. Спустя 3 недели прочность сварочного соединения практически достигала прочности интактной кишки.

4. Формирование надежного соединительнотканного рубца в области сварочного шва происходило в течение 6 месяцев, что соответствовало срокам регенерации при наложении анастомозов традиционным шовным методом.

5. Эвертирующий сварочный шов, за счет прецизионного сопоставления слизистых оболочек соединяемых органов, предупреждает возникновение стриктур анастомоза в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Optimal timing for surgical reconstruction of bile duct injury: meta-analysis. Schreuder AM, Nunez Booij KAC, van Dieren S, Besselink MG, Busch OR, van Gulik TM. *BJS Open*. 2020 Oct;4(5):776-786.
2. Outcomes of surgery for post-cholecystectomy bile duct injuries: An audit from a tertiary referral center. Ray S, Sanyal S, Das S, Jana

- K, Das AK, Khamrui S. J Visc Surg. 2020 Feb;157(1):3-11.
3. Surgical management for bile duct injury. Feng X, Dong J. Biosci Trends. 2017 Sep 12;11(4):399-405. doi: 10.5582/bst.2017.01176.
4. Long-term outcome after early repair of iatrogenic bile duct injury. A national Danish multicentre study. Stilling NM, Frstrup C, Wettergren A, Ugianskis A, Nygaard J, Holte K et al. HPB (Oxford). 2015 May;17(5):394-400. doi: 10.1111/hpb.12374.
5. Long-term follow-up and risk factors for strictures after hepaticojejunostomy for bile duct injury: An analysis of surgical and percutaneous treatment in a tertiary center. Boojj KAC, Coelen RJ, de Reuver PR, Besselink MG, van Delden OM, Rauws EA, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Surgery. 2018 May;163(5):1121-1127. doi: 10.1016/j.surg.2018.01.003.
6. Choledochosopic high-frequency needle-knife electrotonomy for treatment of anastomotic strictures after Roux-en-Y hepaticojejunostomy. Yang YL, Zhang C, Wu P, Ma YF, Li JY, Zhang HW, Shi LJ, Lin MJ, Yu Y. BMC Gastroenterol. 2016 May 6;16(1):54. doi: 10.1186/s12876-016-0465-9.
7. Long-Term Impact of Iatrogenic Bile Duct Injury. Schreuder AM, Busch OR, Besselink MG, Ignatavicius P, Gulbinas A, Barauskas G, Gouma DJ, van Gulik TM. Dig Surg. 2020;37(1):10-21. doi: 10.1159/000496432.
8. Impact of referral pattern and timing of repair on surgical outcome after reconstruction of post-cholecystectomy bile duct injury: A multicenter study. El Nakeeb A, Sultan A, Ezzat H, Attia M, Abd ElWahab M, Kayed T, Hassanen A, AlMalki A, Alqarni A, Mohammed MM. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2021 Feb;20(1):53-60. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.10.001.
9. Biliary Enteric Reconstruction After Biliary Injury: Delayed Repair Is More Costly Than Early Repair. Sweigert PJ, Eguia E, Nelson MH, Bunn C, Kulshrestha S, Luchette FA, Baker MS. J Surg Res. 2021 Jan;257:349-355. doi: 10.1016/j.jss.2020.08.023.
10. Extrahepatic bile duct reconstruction in pigs with heterogeneous animal-derived artificial bile ducts: A preliminary experience. Shang H, Zeng JP, Wang SY, Xiao Y, Yang JH, Yu SQ, Liu XC, Jiang N, Shi XL, Jin S. World J Gastroenterol. 2020 Dec 14;26(46):7312-7324. doi: 10.3748/wjg.v26.i46.7312.
11. Challenging biliary strictures: pathophysiological features, differential diagnosis, diagnostic algorithms, and new clinically relevant biomarkers - part 1. Dumonceau JM, Delhaye M, Charette N, Farina A. Therap Adv Gastroenterol. 2020 Jun 16;13:1756284820927292. doi: 10.1177/1756284820927292.
12. Repair of a common bile duct defect with a decellularized ureteral graft. Cheng Y, Xiong XZ, Zhou RX, Deng YL, Jin YW, Lu J, Li FY, Cheng NS. World J Gastroenterol. 2016 Dec 28;22(48):10575-10583. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10575.

SUMMARY

FORMATION OF BILIODIGESTIVE ANASTOMOSES BY THE METHOD OF HIGH-FREQUENCY ELECTRIC WELDING

¹Hutsuliak A., ²Bulyk I., ¹Pasko A., ¹Ivanyna V., ¹Mishchuk V., ¹Hutsuliak V.

¹Ivano-Frankivsk National Medical University; ²National Institute of Surgery and Transplantology named after A.A. Shalimov NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim of the study was to develop a new method of formation of biliodigestive anastomoses, which would make it pos-

sible to form anastomoses both on unchanged bile ducts and in conditions of their inflammation.

An experimental study was carried out on 50 rabbits of the "Chinshila" breed, which formed biliodigestive and interintestinal anastomoses by the method of high-frequency (HF) electric welding using the "Patonmed EKVZ-300" coagulator. Anastomoses were formed both on non-inflamed tissues and under conditions of biliary peritonitis. In different terms after the operation macro- and microscopic examination of the formed anastomoses was carried out, their patency, tightness and strength were determined.

With HF-electric welding the connection of biological tissues is achieved due to thermal adhesion, the mucous and serous layers in the area of the anastomosis are almost completely destroyed under the influence of electricity and the connection occurs due to the submucosal layer. The suture is well-established, hermetically sealed, the anastomoses have sufficient strength (40-100 mm Hg). The coagulation scar is narrow, thermal damage to the membranes is local (within 2700-3000 microns), the epithelialization of the suture was completed after 3 months and the maturation of the scar after 6 months.

The method of HF-electric welding equally allows the formation of reliable biliodigestive and interintestinal anastomoses, both in conditions of unchanged and inflamed tissues. The evert-ing weld connection prevents the occurrence of anastomotic strictures in the future.

Keywords: bile ducts, stricture, biliary peritonitis, biliodigestive anastomosis, high-frequency electric welding, experimental study.

РЕЗЮМЕ

НАЛОЖЕНИЕ БИЛИОДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ МЕТОДОМ ВЧ-ЭЛЕКТРОСВАРИВАНИЯ

¹Гуцуляк А.И., ²Булик И.И., ¹Пасько А.Я., ¹Иванина В.В., ¹Мищук В.В., ¹Гуцуляк В.И.

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет; ²Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, Киев, Украина

Цель исследования – разработка нового способа наложения biliодигестивных анастомозов, который позволит формировать анастомозы как на неизмененных желчных протоках, так и в условиях их воспаления.

Проведено экспериментальное исследование на 50 кроликах породы Шиншила, которым формировались biliодигестивные и межкишечные анастомозы методом высокочастотного (ВЧ) электросваривания аппаратом «Патонмед ЕКВЗ-300». Анастомозы формировались на невоспаленных тканях и в условиях желчного перитонита. В разные сроки после операции производилось макро- и микроскопическое исследование сформированных анастомозов, определялась их проходимость, герметичность и прочность.

При ВЧ-электросварке соединение биологических тканей достигается за счет термоадгезии, под влиянием электричества слизистый и серозный слои в области анастомоза практически полностью разрушаются, а соединение происходит за счет подслизистого слоя. Шов состоятельный, герметичный, анастомозы обладают достаточной прочностью (40-100 мм рт ст). Коагуляционный рубец узкий, термическое повреждение оболочек локальное (в пределах 2700-3000 мкм),

эпителизация шва завершалась спустя 3 месяца, а созревание рубца - спустя 6 месяцев.

Установлено, что метод ВЧ-электросварки позволяет в равной степени формировать надежные билиодигестивные и межкишечные анастомозы как в условиях неизмененных, так и воспаленных тканей. Эвертирующий сварочный шов предупреждает возникновение стриктур анастомоза в будущем.

რეზიუმე

ბილიოდიგესტიური ანასტომოზის დადება მაღალსის-შირული ელექტროშედულების მეთოდით

¹ა.გუცულიაკი, ²ი.ბულიკი, ¹ა.პასკო, ¹გ.ივანიანი, ¹ვ.მიშუკი, ¹ვ.გუცულიაკი

¹ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ა.შალიმოვის სახ. ქირურგიისა და ტრანსპლანტოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ბილიოდიგესტიური ანასტომოზების დადების ახალი ხერხის შემუშავება, რომელიც ანასტომოზების ფორმირების საშუალებას იძლევა როგორც შეუცვლელ სანაღველ სადინრებზე, ასევე, მათი ანთების პირობებში.

ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარებულია შინშილას

ჯიშის 50 ბოცვერზე, რომელთაც ბილიოდიგესტიური და ნაწლავთშორისი ანასტომოზები დაედო მაღალსისშირული ელექტროშედულების მეთოდით აპარატით “პატონმედი ЕКВ3-300”. ანასტომოზები ფორმირდებოდა არაანთებით ქსოვილებზე და ნაღველოვანი პერიტონიტის პირობებში. ოპერაციის შემდეგ სხვადასხვა ვადაზე ჩატარდა ანასტომოზების მაკრო- და მიკროსკოპიული კვლევა, განისაზღვრა მათი განვლადობა, ჰერმეტიულობა და გამძლეობა.

მაღალსისშირული ელექტროშედულების დროს ბილიოდიგესტიური ქსოვილების შეერთება მიღწეული იყო თერმოდეგრაფიით; ელექტრობის გავლენით ანასტომოზის მიდამოში ღორწოვანი და სეროზული ფენები პრაქტიკულად სრულად ირღვევა, ხოლო შეერთება ღორწივებში შრის ხარჯზე ხორციელდება.

ნაკერი არის ჰერმეტიული, ანასტომოზები - საკმაოდ გამძლე (40-100 მმ ვწყ.სვ.); კოაგულაციური ნაწიბური ვიწროა, გარსების თერმული დაზიანება - ლოკალური (2700-3000 მკმ-ის ფარგლებში); ნაკერის ეპითელიზაცია დასრულდა 3 თვის შემდეგ, ნაწიბურის მომწიფება კი - 6 თვის შემდეგ.

დადგინდა, რომ მაღალსისშირული ელექტროშედულების მეთოდი, როგორც შეუცვლელი, ასევე, ანთებითი ქსოვილების შემთხვევაში, თანაბრად იძლევა საიმედო ბილიოდიგესტიური და ნაწლავთშორისი ანასტომოზების ფორმირების საშუალებას. შედუღებითი ნაკერი ხელს უშლის მომავალში ანასტომოზის სტრიქტურების განვითარებას.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛОКАЛЬНОГО УФ А ОБЛУЧЕНИЯ

¹Кицюк Н.И., ²Звягинцева Т.В., ³Миرونченко С.И.

¹ООО «Клиника Леомед», Киев; ²ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев;

³Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Кажущаяся безопасность воздействия ультрафиолета А (УФА) на кожу делает его достаточно коварным с точки зрения обнаружения ранних проявлений повреждения и, следовательно, связи с возможными в перспективе отдаленными последствиями воздействия на кожу и организм в целом.

Опасность совместного воздействия УФ А и В, в том числе и на морфологическом уровне, в ранние [9] и отдаленные [8] периоды после облучения установлена в серии экспериментальных работ [3 4,6,10].

В отличие от воздействия В лучей, интенсивность которых зависит от сезона, А лучи влияют круглогодично. Укоренившиеся представления о безвредности УФА привели к широкому распространению излучателей, генерирующих лучи А, в медицинских и даже бытовых целях. Настоящее исследование посвящено установлению положительного или отрицательного действия УФА на кожу.

Целью исследования явилось определить воздействие локального фракционного УФА облучения на морфофункциональное состояние кожи морских свинок.

Материал и методы. Исследования проводились на морских свинках-альбиносах массой 300-350 г. С целью создания модели облучения, наиболее приближенной к реальным условиям, применялся режим локального фракционного облучения ультрафиолетовым облучателем ОУФК-03, который генерирует в основном УФА. Выбранный участок кожи животных (n=6), площадью 2x2 см, облучали ежедневно по 30 минут 5 дней подряд, помещая источник облучения на расстоянии 10 см от морской свинки. На 6-й день животных выводили из эксперимента. В качестве контроля использовали интактных морских свинок (n=6). Для исследования особенностей морфологических изменений кожи всех животных выводили из эксперимента под общим наркозом (тиопентал натрия в дозе 60 мг/кг).

При работе с животными придерживались Международного кодекса медицинской этики (Венеция, 1983), «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986 г.), «Общих этических принципов «Экс-

перименты на животных», принятых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001 год), Директивы 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета по защите животных, используемых в научных целях, и Закона Украины «О защите животных от жестокости» № 3477-IV от 21.02. 2006.

Материалом для морфологического исследования служил высеченный комплекс тканей из зоны облучения УФ лучами и здоровые ткани интактных животных (кожа, подкожная клетчатка, мышцы). Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, кусочки тканей толщиной около 4 мм иссекали и подвергали стандартной спиртовой проводке, парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для общей оценки состояния исследуемых тканей, пикрофуксином по методу ван Гизон для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур [5,7]. Для объективизации результатов исследования применяли морфометрический метод [1], с помощью которого в коже определялась толщина эпидермиса, плотность фибробластов в 1 мм² сосочкового слоя дермы. Изучение препаратов, окрашенных гистологическими и гистохимическими методами, а также морфометрические исследования проводились на микроскопе Olympus BX-41. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики [2].

Результаты и обсуждение. Наблюдения за облученными УФА морскими свинками не обнаружили локальных изменений в коже в виде эритемы, пигментации, отека, болезненности и нарушений общего состояния животных.

Микроскопическое исследование морских свинок, подвергнутых воздействию УФА лучей, в препаратах кожи выявило расширенный слой эпидермиса, преимущественно, за счет шиповатого слоя, в котором наблюдается увеличение количества рядов шиповатых клеток до 3-4 рядов и их укрупнение. Встречаются отдельные очаги гиперплазии, в которых насчитывается до 5, реже до 6 рядов шиповатых клеток. У контрольных животных шиповатый слой состоит из двух рядов несколько меньших размеров эпидермоцитов полигональной формы со светлой цитоплазмой и умеренно базофильным ядром округлой или несколько вытянутой формы (рис. 1).

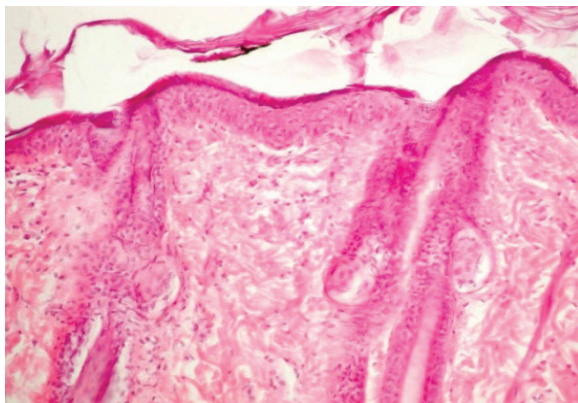


Рис. 1. Нормальное гистологическое строение кожи морской свинки. Группа интактных животных. Окраска гематоксилином и эозином, х200

Клетки базального слоя облученных животных были с вертикально ориентированными ядрами. Среди эпидермоцитов шиповатого, реже базального слоя, обнаруживаются

увеличенные в объеме и деформированные клетки в состоянии вакуольной дегенерации со сморщенным ядром и оптически пустой цитоплазмой, а также мелкие группы или отдельные апоптозно измененные клетки уменьшенных размеров с пикнотичным ядром и тонким ободком интенсивно эозинофильной цитоплазмы (клетки солнечного ожога). В участках гиперплазии эпидермиса отмечается увеличение количества клеток с признаками вакуольной дегенерации (рис. 2) в шиповатом слое и митотической активности базальных кератиноцитов, а в 50% наблюдений нарастает содержание апоптозно измененных эпидермоцитов, которые формируют группы из 3-4-х и более клеток. Базальный слой у интактных животных состоит из одного слоя овальных эпителиальных клеток с умеренно базофильной цитоплазмой и округлым базофильным ядром, в некоторых клетках определяются фигуры митоза.

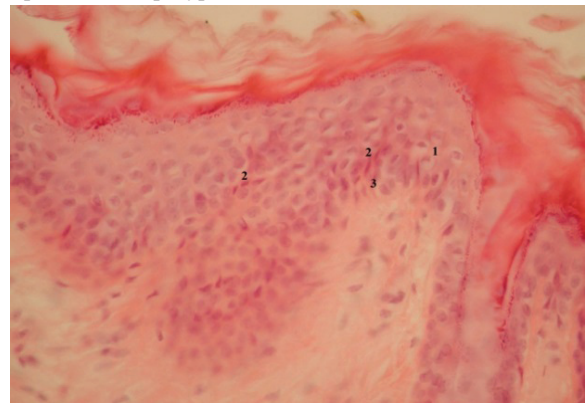


Рис. 2. Вакуольная дегенерация (1). Многочисленные группы клеток солнечного ожога (2). Слабо выраженная дермо-эпидермальная активность (3) в области гиперплазии эпидермиса. Группа облученных УФА морских свинок. Окраска гематоксилином и эозином, х400

В зернистом слое морских свинок, подвергнутых облучению УФА, отмечается незначительное укрупнение клеток в сравнении с интактными животными без изменения количества их рядов. Роговой слой рыхлый объемный, в участках гиперплазии эпидермиса изредка встречаются признаки мелкоочагового паракератоза. У контрольных животных эозинофильные роговые чешуйки рогового слоя не содержат ядер, тесно прилегают друг к другу. Базальная мембрана эпидермиса непрерывна на всем протяжении в обеих группах животных, однако при облучении УФА обнаруживаются признаки дермо-эпидермальной активности в 50% наблюдений в виде мелких локусов слабо выраженной вакуолизации в зоне дермо-эпидермального соединения.

Толщина эпидермиса облученных морских свинок составляет $68,54 \pm 2,17$ мкм (в контроле $34,12 \pm 1,73$ мкм) и достоверно превышает контроль в 2 раза (таблица).

При облучении УФА преимущественно в сосочковом слое дермы в расширенных периваскулярных пространствах встречается очаговая умеренно или слабо выраженная периваскулярная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами и гистиоцитами. Окружающие коллагеновые волокна набухшие, слабо фуксинофильные, пространства между ними расширены вследствие отека, эластические волокна несколько утолщенные, частично фрагментированы. В зонах гиперплазии эпидермиса сосочковый слой расширен с признаками пролиферации и секреторной активности фибробластов (рис. 3), конфигурация соедини-

Таблица. Морфометрические показатели при локальном фракционном облучении УФА кожи морских свинок

Группа животных	Толщина эпидермиса (мкм)	Плотность фибробластов (экз/мм ²)
Облученны, n=6	68,54±2,17*	1641,21±52,08*
Интактная (контрольная), n=6	34,12±1,73	493,90±12,60

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий между группами

тельнотканых структур изменена - пучки коллагеновых волокон утолщены, фуксинофильны, расположены компактно и ориентированы параллельно поверхности кожи, эластичные волокна визуализируются в виде отдельных мелких фрагментов или не определяются. У интактных морских свинок сосочковый слой представлен рыхлой волокнистой соединительной тканью, в ее составе определяются тонкие пучки эластических и фуксинофильных коллагеновых волокон. Между волокнистыми структурами визуализируются немногочисленные фибробласты, макрофаги, тканевые базофилы, лимфоциты.

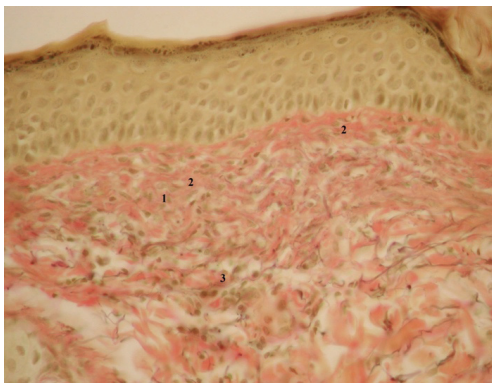


Рис. 3. Очаговые изменения в дерме: пролиферация фибробластов (1), утолщение пучков коллагеновых волокон с исчезновением эластических волокон (2), мелкоочаговые воспалительные инфильтраты (3). Группа облученных УФА морских свинок. Окраска пикрофуксином по ван Гизон, х400

Плотность фибробластов в группе морских свинок, подвергнутых воздействию УФА, составила $1641,21 \pm 52,08$ экз/мм² (таблица), достоверно превышая соответствующее значение в 3,3 раза у интактных животных ($493,90 \pm 12,60$ экз/мм²).

Просветы сосудов в очаге облучения выражены, заполнены форменными элементами крови, преимущественно эритроцитами. Сосудистая базальная мембрана тонкая, непрерывная, эндотелиоциты уплощенной формы с вытянутым базофильным ядром. В очагах воспалительной инфильтрации, локусах пролиферации фибробластов сосуды полнокровны, выстилающие их эндотелиоциты укрупнены, выступают в просвет сосуда, цитоплазма клеток набухшая, содержит округлое базофильное ядро. В придатках кожи базальный слой эпителия волосяных влагалищ с признаками митотической активности. У интактных животных капилляры сосочкового и сетчатого слоев с хорошо выраженными просветами, в которых определяется умеренное количество форменных элементов крови, преимущественно эритроцитов. Равномерно расположенные на сосудистой базальной мембране эндотелиоциты плоской формы со слабо базофильной цитоплазмой и несколько вытянутым ядром. Периваскулярно кое-где встречаются мелкие скопления макрофагов и лимфоцитов.

Таким образом, в результате проведенного микроскопического и морфометрического исследований получены дан-

ные о том, что после локального фракционного облучения УФА в коже животных морфологическая картина во всех структурных компонентах носит неоднородный характер. В эпидермисе наблюдаются сочетание альтеративных изменений в виде вакуольной дегенерации и апоптоза эпидермоцитов, усиление пролиферативной активности базальных кератиноцитов и формирование очагов гиперплазии эпидермиса, нарушение дифференцировки клеток с развитием гипер- и паракератоза.

В дерме очаговые деструктивные изменения соединительнотканых волокон сопровождаются реактивным воспалением с наличием в составе воспалительных инфильтратов как полиморфноядерных лейкоцитов, так и лимфоцитов и гистиоцитов. Отмечаются также признаки начинающихся репаративных процессов в виде пролиферации функционально-активных фибробластов и усиления коллагенеза в участках повреждения коллагеновых и эластических волокон.

Обращает внимание некоторая схожесть морфофункциональных изменений, установленных в данном исследовании, с морфофункциональными нарушениями, возникающими вследствие однократного сочетанного облучения УФА А+В в ранние (2 часа – 3 сутки) после облучения сроки [8]. Воздействие УФА А+В вызывает выраженное повреждающее действие на все структурные компоненты кожи (утолщение эпидермиса, появление клеток солнечного ожога, паракератоз, увеличение плотности фибробластов, изменения коллагеновых и эластических волокон).

Учитывая обнаруженное отрицательное воздействие УФА А в изученном режиме на кожу, актуальной представляется разработка мер по снижению отрицательного воздействия УФА, что и составит цель наших будущих исследований.

Выводы.

1. Действие локального фракционного УФА облучения на кожу приводит к развитию патогистологических изменений в облучаемом сегменте с признаками острого воспаления с тенденцией к хронизации процесса.
2. В эпидермисе обнаруживается многократное в сравнении с нормой утолщение эпидермиса, дистрофические изменения эпидермоцитов, гипер- и паракератоз.
3. В дерме наблюдаются очаговые деструктивные изменения соединительнотканых волокон, сопровождающиеся реактивным воспалением с признаками начальных репаративных процессов в виде пролиферации функционально-активных фибробластов (плотность фибробластов значительно увеличена) и усиления коллагенеза в участках повреждения коллагеновых и эластических волокон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Звягинцева Т. В. Морфологические изменения кожи морских свинок после локального ультрафиолетового облучения при применении лекарственных средств с фотопро-

текторной активностью / Т. В. Звягинцева, В. В. Гринь, О. В. Наумова // Медицина сьогодні і завтра.- 2013. - № 1. - С. 59-63.- Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz_2013_1_11

4. Кицюк Н.І. Стан системи оксиду азоту при ультрафіолетовому опроміненні у віддалені терміни в експерименті / Н. І. Кицюк, Т. В. Звягинцева // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2018. - Т. 18, Вип. 2. - С. 339-343. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2018_18_2_75

5. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Лилли Р. - М.: Мир, 1969. - 646 с.

6. Миронченко С. И. Влияние локального ультрафиолетового облучения на метаболиты оксида азота и морфологическое состояние кожи морских свинок [Электронный ресурс] / С. И. Миронченко, Т. В. Звягинцева, О. В. Наумова // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. - 2017. - № 2. - С. 119-124. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aptm_2017_2_24.

7. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Пирс Э. - М.: Иностранная литература, 1962. - 962 с.

8. Kitsyuk N. I. The influence of the thiotriazoline ointment with silver nanoparticles on morphological lesions of guinea pigs' skin due to the local effects of ultraviolet rays at the remote terms after irradiation. / N. I. Kitsyuk, T. V. Zvyagintseva // Journal of Education, Health and Sport. - 2018. - V.8(1). - P. 274-279.

9. Myronchenko S.I., Naumova O.V., Zvyagintseva T.V. The impact of ultraviolet irradiation on morphofunctional state of the skin in guinea pigs // Georgian Medical News. - 2016. - № 11 (260). November. - P. 95-100.

10. Myronchenko S.I., Zvyagintseva T.V. Pro- i antioksidantnye mekhanizmy ultrafiolet-indutsyrovanykh povrezhdenij kozhi i ikh yeksperimentalnaya terapiya [Pro- and antioxidant mechanisms of ultraviolet-induced skin damages and their experimental therapy]. Aktualni problemy transportnoi medytsyny: navkolyshnie seredovyschchie; profesiine zdorovya; patologia. 2016; 2 (44): 133-137. (Russian).

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SKIN OF GUINEA PIGS AFTER THE IMPACT OF LOCAL UVA EXPOSURE

¹Kitsyuk N., ²Zvyagintseva T., ³Myronchenko S.

¹LLC Leomed Clinic, Kyiv; ²Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; ³National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

It seems that safety of the impact of the UVA on the skin is associated with insidious identifying of early manifestation of damage and distant consequences of impact on the skin and the whole organism. The imagination of safety of UVA exposure has led to wide spread of radiator of UV rays of range A. This scientific research was devoted to identifying of positive and negative impact of UVA on the skin. The aim of the study was to investigate the morphological and functional state of the guinea pigs' skin under the influence of local fractional UVA radiation. Materials and methods. Studies were conducted on albino guinea pigs that weight 300-350 g. The local fractional regime of exposure was obtained by UV radiator OUFK-03, which generates mainly UVA radiation with the aim of creating the model of exposure in the most similar to real conditions. The shaved area (2x2 cm) of animals' skin (n=6) was exposed for 30 minutes for 5 days.

Guinea pigs were located in a distance of 10 centimeters from the source of exposure. Experiments with animals were finished on the 6-th day after exposure. All animals were deduced from the experiment with the help of general anesthesia keeping the principles of bioethics with the aim of investigation of peculiarities of morphological changes of skin. Visible changes in the morphological and functional state of the skin were detected on the 6-th day after irradiation: signs of acute inflammation and a tendency to chronicity of the process, multiple, compared with normal, thickening of the epidermis, degenerative changes in epidermocytes, hyper- and parakeratosis, focal destructive changes in connective tissue fibers in the dermis, which are accompanied by reactive inflammatory processes. Signs of starting reparative processes in proliferative form of functional active fibroblasts and increasing of collagenogenesis at sites of damage of collagen and elastin fibers are market simultaneously. It is considered that the negative effects of UVA in studied regime on the skin, the task of developing of depending actions is to reduce negative UVA impact which will be the aim of our next researches.

Keywords: local UV A irradiation of guinea pigs, skin morphology.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛОКАЛЬНОГО УФ А ОБЛУЧЕНИЯ

¹Кицюк Н.И., ²Звягинцева Т.В., ³Миронченко С.И.

¹ООО «Клиника Леомед», Киев; ²ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев; ³Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Целью исследования явилось определить воздействие локального фракционного УФА облучения на морфофункциональное состояние кожи морских свинок.

Исследования проводились на морских свинках-альбиносах массой 300-350 г. С целью создания модели облучения, наиболее приближенной к реальным условиям, применяли режим локального фракционного облучения ультрафиолетовым облучателем ОУФК-03, генерирующим УФА. Выбранный участок кожи животных размером 2x2 см (n=6) облучали ежедневно по 30 минут 5 дней подряд, помещая источник облучения на расстоянии 10 см от морской свинки. На 6 день животных выводили из эксперимента. В качестве контроля использовали интактных морских свинок (n=6). Для исследования особенностей морфологических изменений кожи животных выводили из эксперимента под общим наркозом, придерживаясь принципов биоэтики. Установлены изменения морфофункционального состояния кожи после облучения: признаки острого воспаления и тенденция к хронизации процесса, многократное, в сравнении с нормой, утолщение эпидермиса, дистрофические изменения эпидермоцитов, гипер- и паракератоз, очаговые деструктивные изменения соединительнотканых волокон в дерме, что сопровождается реактивным воспалением, одновременно отмечаются признаки начальных репаративных процессов в виде пролиферации функционально активных фибробластов (плотность фибробластов значительно увеличена) и уси-

ление коллагеногенеза в участках повреждения коллагеновых и эластических волокон.

Отрицательное воздействие на кожу УФА в изученном режиме ставит перед необходимостью проведения дальнейших исследований по разработке мер по снижению его отрицательного воздействия.

რეზიუმე

ზღვის გოჭების კანის მორფოლოგიური ცვლილებებში ლოკალური ულტრაიისფერი A დასხივების მოქმედების პირობებში

¹ნ. კიცვიცი, ²ტ. ზვიაგინცვეა, ³ს. მირონჩენკო

¹კლინიკა “ლეომედი”, კიევი; ²აკად. არომოდანოვის სახ. ნეიროქირურგიის ინსტიტუტი, კიევი; ³ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ზღვის გოჭების კანის მორფოლოგიური ცვლილებების შეფასება ლოკალური ულტრაიისფერი A ფრაქციული დასხივების მოქმედების პირობებში.

კვლევა ჩატარდა ალბინოს ზღვის გოჭებზე, მასით 300-350 გრ. რეალურ პირობებთან მაქსიმალურად მიახლოებული დასხივების მოდელის შექმნის მიზნით გამოყენებული იყო ფრაქციული დასხივების რეჟიმი ლოკალური ულტრაიისფერი A-ს დამასხივებელით ОУФК-03.

ცხოველების კანის გაპარული მონაკვეთის, ზომით 2x2 სმ (n=6), 5 დღის განმავლობაში, ყოველდღიურად, 30 წუთის განმავლობაში დასხივება ხდებოდა წყაროდან 10 სმ-ით დაშორების პირობებში. მე-6 დღეს ცხოველები გამოჰყავდათ ექსპერიმენტიდან.

კონტროლის სახით გამოყენებული იყო ინტაქტური ზღვის გოჭები (n=6). ცხოველების კანის მორფოლოგიური ცვლილებების თავისებურებების გამოსაკვლევად ექსპერიმენტიდან ცხოველები გამოჰყავდათ საერთო ნარკოზის ქვეშ, ბიოეთიკის პრინციპების დაცვით. დადგენილია კანის მორფოფუნქციური მდგომარეობის გამოსატყული ცვლილებები დასხივების შემდგომ: მწვავე ანთების ნიშნები და პროცესის ქრონიზაციის ტენდენცია, ნორმასთან შედარებით ეპიდერმისის მრავალჯერადი გასქელება, ეპიდერმოციტების დისტროფიული ცვლილებები, ჰიპერ- და პარაკერატოზი, შემაერთებელქსოვილოვანი ბოჭკოების კეროვანი დესტრუქციული ცვლილებები დერმაში, რეაქტიული ანთების თანხლებით; ამასთანავე, აღინიშნება საწყისი რეპარაციული პროცესები ფუნქციურად აქტიური ფიბრობლასტების პროლიფერაციის სახით (ფიბრობლასტების სიმჭიდროვე მნიშვნელოვნად მომატებულია) და კოლაგენოგენეზის გაძლიერება კოლაგენური და ელასტიკური ბოჭკოების დაზიანების უბნებში.

ულტრაიისფერი A დასხივების უარყოფითი მოქმედება კანზე შესწავლილ რეჟიმში განაპირობებს შემდგომი კვლევების ჩატარების აუცილებლობას ღონისძიებათა შემუშავების მიმართულებით დასხივების უარყოფითი ზემოქმედების შემცირებისათვის.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА МЕТАЛЛИЧЕСКОГО МАРГАНЦА, В ПРОИЗВОДСТВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ КРЕМОВ И МАЗЕЙ

¹ჭურაძე ლ.ი., ²ჩაგელიშვილი ვ.ა., ¹კახტელიძე მ.ბ., ¹ივჩი პ.ა., ¹მხილაძე ლ.ვ.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе;

²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт неорганической химии и электрохимии им. Р. Агладзе, Грузия

Кремний является вторым по распространённости элементом на земле, по количеству его превосходит только кислород. По степени распространения в организме человека он на третьем месте [12,14].

Кремний входит в состав коллагена – основного белка соединительной ткани в живых организмах, в том числе и человека. Самая высокая концентрация кремния в человеческом организме обнаружена на поверхности кожи, волосах и ногтях. Он активно участвует в различных биогенных процессах, обеспечивая скрепление отдельных волокон коллагена и эластина, придавая соединительной ткани прочность и упругость. Благодаря чему, играет важную роль в обновлении и функционировании клеток живого организма [15,18].

Снижение содержания кремния связано с замедлением

синтеза коллагена и эластина, что вызывает уменьшение степени эластичности кожи и, как следствие, образование морщин, т. е. фактически способствует начальному этапу старения [1,5]. Процесс биосинтеза коллагена после третьего или четвертого десятилетия жизни остается на низком уровне, недостаточном для того, чтобы зрелая кожа могла восстановить или заменить коллаген, который был потерян как часть процессов деградаци, связанных с возрастом [9,13]. Деградация коллагена и эластина, уменьшение количества белков внеклеточного матрикса и фибробластов, связаны со снижением уровня кремния в соединительной ткани. Старение неизбежно приводит к атрофии, уменьшению фибробластов и истончению кровеносных сосудов. Уменьшение количества коллагена происходит и после

менопаузы, оно коррелирует с уменьшением минеральной плотности кости, что конечно связано и с возрастом [16].

Одно из средств предупреждения этого процесса это использование диоксида кремния в составе косметических и лечебных мазей и кремов фармацевтического и косметического назначения. Следует учитывать и тот факт, что достаточно высокая сорбционная способность диоксида кремния обеспечивает гидрофильность его частиц и удержание в коже определенного количества воды. Наряду с этим, диоксид кремния способен к сорбции свободных радикалов, белковых соединений (отмершие клетки кожи) и ряда микроорганизмов, что приводит к очистке поверхности кожи до определенного уровня. Двуокись кремния является естественным противовоспалительным средством. Препараты, его содержащие, используются для лечения прыщей, гнойных поверхностей и ожоговых процессов коже. Вышеуказанное в совокупности и определяет целесообразность использования диоксида кремния в препаратах лечебного и косметического назначения. Именно поэтому на сегодняшний день при производстве многих медицинских и медико-косметических продуктов употребляются природные и синтетические вещества, содержащие кремний. Диоксид кремния и его органические соединения широко применяются в косметических продуктах, таких, как пудры, маски, кремы, пилинги средства ухода за волосами [24].

Рассмотрим некоторые из промышленно выпускаемых продуктов.

ПолисORB МП - сорбент применяется в фармации и технологии косметики в качестве загустителя мазевых основ, он способен стабилизировать, в процессе изготовления, линименты и суспензии (при производстве мазевых форм), используется в качестве добавочного материала при изготовлении таблеточной и капсульной форм препаратов, а также различных композициях пломбирочных материалов. Благодаря высокой сорбционной активности, при смешивании с какими-либо субстанциями способен сорбировать влагу и биологически активные составляющие, уменьшать скорость их резорбции. Полисорб МП способен к сорбции до 5 г воды, благодаря чему может создавать взвеси и коллоидные растворы [27].

Ковелос (синтетический аморфный диоксид кремния) – аналог аэросила, при применении в косметике и фармации способен повышать вязкость растворов и степень сыпучести порошкообразных субстанций. Используется в производстве паст, мазей, кремов, пудр, в качестве щадящего абразива при пилинге кожи и для удаления грязи на коже [28].

Карбовайт (современный комбинированный энтеросорбент 4-го поколения) на основе высокодисперсного диоксида кремния и микрокристаллической целлюлозы. Благодаря клинически подтвержденному механизму связывания патогенных бактерий, сорбент КАРБОВАЙТ применяется как антидиарейное средство, сокращающее длительность острой диареи [20].

Алсорб - комплекс кремния диоксида коллоидного и янтарной кислоты, который способен связывать и выводить из организма, а конкретно из желудочно-кишечного тракта, эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы. Активное вещество - кремния диоксид коллоидный, выводится в неизменном виде. В его составе содержится янтарная кислота – мощный регулятор защитных сил организма, которая активизирует иммунитет, повышает работоспособность и способствует выведению из организма токсических веществ [19].

Вайтсорб - современный энтеросорбент, в состав которого входит коллоидный диоксид кремния, применяется при различных нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, обладает высокой сорбционной емкостью, удельная площадь поверхности 300 м²/г. [21].

Аэросил служит средством для получения олеогелей, их получение позволяет его высокая сорбционная способность по маслам. Используется также при получении косметических и лечебных пудр и некоторых средств для макияжа в подобных случаях аэросил комбинируется с неорганическими и органическими соединениями. Подобные смеси способны замаскировать морщины, диффузно отражая свет [2]. Аналогичную роль выполняют силикагели, благодаря высокой масоёмкости и гигроскопичности он может быть использован при лечении жирной и влажной кож [3].

Из синтетических кремнесодержащих препаратов наиболее часто используются силиконы разной структуры. На основании литературных данных можно сделать вывод, что в основном применяются следующие силиконы: диметиконы (силиконовые масла), которые облегчают расчесывание и укладку волос, повышают их блеск, образуют защитную пленку, обладая при этом регенерирующим действием; полидиметиконы (сополимеры - водорастворимые силиконы) - обладают поверхностно-активными свойствами, совместимы с различными функциональными добавками, улучшают укладку; аминофункциональные силиконы (амодиметикон), которые сохраняют цвет окрашенных волос, обладают кондиционирующими и регенерирующими свойствами; инкапсулированные силиконы - для процессов повышения качества укладки волос, фактически при этом происходит более хорошее кондиционирование волос; диметикон лаурат сукциногликан, водная эмульсия высокомолекулярного силикона, наиболее эффективный регенерирующий реагент, при его применении появляется шелковистость волос, отсутствуют секущиеся кончики [26].

Алюмосиликаты - природные соединения, в которых кремниевая кислота сочетается с оксидом алюминия. Это комплекс содержащий, наряду с кремнием и алюминием, натрий, калий, кальций и барий, что увеличивает его лечебные свойства. Каолиновая глина применяется в производстве пудр и макияжа, в отбеливающих кремах. В качестве компонентов косметических средств и масок слюдосодержащие глины не только адсорбируют различные вещества, но и способствуют переходу в кожу из масок и кремов добавляемые в них в процессе получения биологически соединения. Они присутствуют в составе очищающего молочка, и в этом случае возможно не вводить в него эмульгаторы.

Из растительных средств наибольшее количество кремния содержится в побегах бамбука, там же находятся антиоксиданты, минералы, флавоны, фенолокислоты, лактоны, эти соединения обладают антибактериальными свойствами. При использовании экстракта бамбука в кремах, пудрах, мазях укрепляется и тонизируется кожа, уменьшается количество морщин, она насыщается минералами, у кожи появляется матирующий эффект, увеличивается эластичность и упругость соединительной ткани. Экстракт используется в дезодорантах и антиперспирантах, в средствах против целлюлита [6,20].

В настоящее время известно значительное количество разнообразных энтеросорбентов способных удалять из организма токсичные вещества, которые образуются в организме в результате токсических продуктов обмена, либо попавших из окружающей среды. Употребление энте-

росорбентов на основе диоксида кремния способствует снижению метаболической нагрузки на органы детоксикации (в первую очередь на печень и почки), устранению дисбаланса биологически активных веществ в организме, коррекции обменных процессов и иммунного статуса, улучшению показателей липидного обмена (уровень холестерина, триглицеридов и общих липидов). Энтеросорбенты подобного типа должны удовлетворять определенным требованиям: хорошие органолептические свойства, удобная лекарственная форма, хорошие сорбционные свойства, в частности высокая адсорбционная активность; отсутствие нарушений естественной кишечной микрофлоры при приеме препарата; токсикологическая безопасность; атравматичная безопасность для слизистых оболочек; достаточный уровень эвакуации из кишечника. К прямому эффекту сорбентов относится активная сорбция токсических продуктов обмена и воспалительного процесса, биологически активных веществ (нейропептиды, простагландины, гистамин, серотонин), патогенных бактерий и вирусов, бактериальных токсинов [25].

Наблюдается увеличение номенклатуры и количества косметических препаратов, содержащих кремний [7,8,17]. В настоящее время в достаточно большом ассортименте выпускаются, как соединения кремния, так и кремнесодержащая косметическая продукция [4,10,11,12,13,22].

В Грузии обогатительные фабрики Чиатурского промышленного региона перерабатывают марганцевую руду, при этом образуются техногенные отходы в количестве 50% от переработанной массы, которые подлежат сбору в специальных хранилищах и дальнейшей утилизации. Места, выделенные для сбора, давно переполнены, а ландшафт региона не позволяет создание новых хранилищ. Вся масса техногенных отходов складывается вблизи от действующих фабрик, создавая серьезные экологические проблемы для окружающей среды целого региона. Для улучшения экологической ситуации и дальнейшего освоения промышленного потенциала Чиатурского региона необходимо решение этой проблемы - переработка техногенных отходов в продукты, требуемые потребительским рынком. Учитывая наличие в отходах весьма большого количества кремния и потребность в продуктах его содержащих (аэросил, карвалол, орисил, гасил, сорбосил, тиксосил, полисорб МП), разработка методов получения его из этого сырья весьма актуальна.

Материал и методы. В настоящее время в Институте неорганической химии и электрохимии им. Р. Агладзе Тбилисского государственного университета им. И. Джавахишвили под руководством доктора техн. наук В.А. Чагелишвили разработан азотнокислый метод переработки этого сырья с последующей очисткой. В качестве конечного продукта по-

лучаен мелкодисперсный порошок двуокиси кремния с дисперсностью частиц менее 0.05 мкм с содержанием основного вещества до 96-97% .

Результаты и обсуждение. Предварительное изучение полученной двуокиси кремния показало практическое отсутствие токсичности в концентрационных пределах употребляемых при создании парфюмерно-косметических средств, абсорбционная активность по метиленовому синему составляет 170 мг/г, по желатине 194 мг/г. Эти данные и величина дисперсности позволяют прогнозировать возможность использования полученного продукта в косметических препаратах.

В настоящем сообщении описывается возможность применения получаемого диоксида кремния при получении кремов и мазей фармацевтического и лекарственного назначения. В модельных экспериментах использовалась мазевая основа эмульсионного типа, содержащая в качестве основных компонентов моноглицериды дистиллированные, воск эмульсионный, полисорбат-80, масло оливковое, воду обессоленную, карбопол 940. Использование в рецептуре получаемых кремов и мазей ряда эмульгаторов и стабилизаторов позволяет получать основу с достаточно высокой коллоидностью и термо-стабильностью.

При введении в основу используемого диоксида кремния оказалось, что до достижения 7-10% концентрации (в зависимости от желаемой консистенции) он легко смешивается с основой при интенсивном перемешивании на уровне 100-110 об/мин. Анализ полученного крема [23] показал, что образуется однородная коллоидно-термостабильная система необходимой консистенции телесного цвета (таблица 1). При хранении в условиях комнатной температуры без применения парабенов в течение 1 года свойства ее не изменяются, что обусловлено наличием в составе эфирных масел.

Изучение стабильности полученного крема при введении в него растительных экстрактов изучалось при использовании сухих экстрактов: лист чая зеленого (*Camelliasinensis*), который содержит дубильные вещества, катехины, каротиноиды, токоферол, кофеин, эфирные масла, минеральные вещества (калий, кальций, фосфор, магний); лист шалфея (*Salviaofficinalis*) содержит эфирное масло, состоящее из D- α -пинена, цинеола, α -и β -туйона, D-борнеола, D-камфоры, а также флавоноиды, дубильные вещества, некоторые кислоты; лист мяты (*Menthapiperita*), содержащий ментол и его эфиры, аскорбиновую кислоту, рутин, каротин; цветки календулы (*Calendulaofficinalis*), содержащие каротин (провитамин А), стерины, тритерпеноиды, флавоноиды, эфирные масла, кумарины, макро и микроэлементы. Таким образом, охвачен достаточно большой ассортимент биологически активных веществ различной природы.

Таблица 1. Зависимость между содержанием двуокиси кремния в креме и его стабильностью

Содержание двуокиси кремния в креме %	Внешний вид, коллоидная и термостабильность крема в течение 1 года
4.0	Удовлетворяет
5.0	Удовлетворяет
6.0	Удовлетворяет
7.0	Удовлетворяет
8.0	Удовлетворяет
9.0	Удовлетворяет
10.0	Удовлетворяет

Таблица 2. Зависимость между содержанием сухих растительных экстрактов в креме и его стабильностью

Содержание в креме сухого растительного экстракта, %	Из листьев шалфея лекарственного	Из листьев зеленого чая	Из листьев мяты	Из цветков календулы лекарственной
1.0	Удовлетворяет	Удовлетворяет	Удовлетворяет	Удовлетворяет
2.0	Удовлетворяет	Удовлетворяет	Удовлетворяет	Удовлетворяет
3.0	Удовлетворяет	Удовлетворяет	Удовлетворяет	Удовлетворяет
4.0	Удовлетворяет	Удовлетворяет	Удовлетворяет	Удовлетворяет
5.0		Удовлетворяет		

Таблица 3. Осмотическая активность получаемых кремов с различной концентрацией сухих экстрактов

Количество добавленных в крем сухих экстрактов, %	Величина осмотической активности, %
1.0-1.5	150.0
2.0-2.5	152.0
3.0-3.5	155.0
4.0-4.5	160.0

Судя по полученным данным (таблица 2), при введении в кремы до 4-5% сухих экстрактов, сенсорные свойства, коллоидная и термостабильность крема не изменяются.

Аналогичные данные получены при введении в крем 5-10% двуоксида кремния, 4% суммы сухих растительных экстрактов в равных соотношениях. Осмотическую активность самой основы и получаемых вариантов кремов, различающихся как по концентрации диоксида кремния, так и по добавленным сухим экстрактам, устанавливали методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Внешней средой являлась вода обессоленная. Количество поглощенной жидкости определяли масс-гравиметрическим анализом и выражали в процентах к первоначальной массе. Раствором сравнения служил гипертонический 10% раствор натрия хлорида, значение которого, в среднем, составило 150-160% и ее изменение в зависимости от содержания биологически активных веществ не превышало 10% (таблица 2). Подобная величина осмотической активности позволяет прогнозировать возможность применения получаемых косметических кремов и мазей для лечения как гнойных ранок, так и гнойных прыщей.

Для изучения возможности и способности биологически активных веществ из крема проникать в кожный покров в качестве модельной системы использована методика чашки Петри с массой агар-агара при температуре 37°C.

Получены следующие результаты: крем с добавкой экстракта из листа чая зеленого, размер диаметра образовавшегося пятна вокруг крема заложенного в лунку 4.5 см.; крем с добавкой экстракта из листа мяты, размер диаметра образовавшегося пятна вокруг крема заложенного в лунку 4.3 см.; крем с добавкой экстракта из листа шалфея, размер диаметра образовавшегося пятна вокруг крема заложенного в лунку 2.5 см.; крем с добавкой экстракта из цветков календулы, размер диаметра пятна образовавшегося вокруг крема заложенного в лунку 2.5 см. Эти размеры достигались в течение 14 часов эксперимента, причем начало образования зоны во всех случаях наблюдается в среднем через 50-60 мин., за последующие 7 часов формируется до 75% от максимального размера. Судя по размеру образовавшихся окрашенных зон и скорости их образования, можно прогнозировать достаточную величину усвоения биологически активных веществ кожным покровом.

Определение степени покрытия проводили по методике двух стекол. Диаметр образующихся пятен составил 38-45 мм, что позволяет сделать вывод о достаточно хорошей намазываемости кремов.

По полученным данным изученный диоксид кремния имеет хорошие характеристики по абсорбционной активности, в достаточном количестве способен к солиubilизации с основой крема. Содержащие его кремы легко солиubilизируются в необходимых количествах с экстрактами лекарственных растений, величина осмотической активности позволяет прогнозировать возможность применения их при лечении гнойных прыщей и ранок. Методика работы в чашке Петри с массой агар-агара при температуре 37°C и т.н. метод 2 стекол позволяют прогнозировать как усваиваются биологически активные вещества кожным покровом, т.е. определить достаточное количество намазываемого крема. Вышеизложенное позволяет сделать вывод о целесообразности применения изученного диоксида кремния в рецептуре кремов и мазей.

ЛИТЕРАТУРА

1. კახაკიშვილი, აკაგაწაძე, აზამაძე, სანაიძე, აწიანი, თაკეშვილი. ეტალონიზაცია ანდ აბორატორე ინვესტიგაციონს გე-რელატედ ცვანგებს ინ სკინ წრინკლეს ასესესგედ ბე ა ნოველ ტჰრეე-დიმენსიონალ მორპჰომეტრიც ანალესის. რ. ჟ. ერმატოლ. 2002; 147:689-695.
2. AEROSIL® 200 Pharma. Evonik ...Режим доступа products-re.evonik.com
3. Akinobu T., Qinchang Z., Hui T., Hiroki H., Koichiro O. Biological Activities and Phytochemical Profiles of Extracts from Different Parts of Bamboo (*Phyllostachys pubescens*). *Molecules*. 2014; 19(6): 8238-8260.
4. Amended Safety. Assessment of Silica and Silicates as Used in Cosmetics Status: Draft Amended Report for Panel Review Release Date. 2018; Panel Meeting Date: December 3-4, 2018.
5. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J.Pathol.* 2007; 211:241-251.
6. Basumatary A., Middha S.K., Usha T., Basumatary A.K. Bamboo shoots as a nutritive boon for Northeast India: an overview. *Biotech.* 2017 Jul; 7(3): 169.

7. Body Milk and Shea Butter Silica - 200 ml. www.aroma-zen.com
8. Biofloral Shea Butter with Silica, Argan& Beeswax 200 ml. www.amazon.co.uk
9. Fanian F., Mac-Mary S., Jeudy A., Lihoreau T., Messikh R., Ortonne J.P. et al. Efficacy of micronutrient supplementation on skin aging and seasonal variation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:1527–1537.
10. Harvey M. Fishman. GLEAMS&NOTION. Cosmetic Uses of SiO₂ [Shttps://www.happi.com/issues](https://www.happi.com/issues)
11. Hernández A., Barrios M.L., Sánchez M.L. Synthesis and characterization of SiO₂ particles for the development of a novel sun skin protector enriched with antioxidants. *Materials today*. 2019; 13:446-451.
12. Jugdaohsingh R., Calomme M.R., Robinson K., Nielsen F., Anderson S.H., D'Haese P. et al. Increased longitudinal growth in rats on a silicon-depleted diet. *Bone*. 2008; 43:596–606.
13. JouniUitto M.D. The role of Elastin and Collagen in Cutaneous Aging: Intrinsic Aging Versus Photoexposure. *J. Drugs Dermatol*. 2008; 7 (2):12-16.
14. Reffitt D.M., Jugdaohsingh R., Thompson R.P., Powell J.J. Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. *J. Inorg Biochem*. 1999; 76: 141-147.
15. Shuster S. Osteoporosis, a unitary hypothesis of collagen loss in skin and bone. *Med. Hypotheses*. 2005; 65 (3): 426-432.
16. Sumino H., Ichikawa S., Abe M., Endo J., Ishikawa O., Kurabayashi M. Effects of aging, menopause, and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in women. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (6): 945-949.
17. Shea butter Argan and Silica - 200 ml. www.aroma-zen.com
18. Wickett R. R., Kossmann T., Barel A., Demeester N. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on hair tensile strength and morphology in women with fine hair. *Arch. Dermatol. Research*. 2007;299 (10): 499-505.
19. Алесорб: инструкция по применению, классификация ... :www.aroma-zen.com/products
20. Бамбук в косметике: эффекты, действие, противопоказания... <http://cosmetic.ua/bambuk>.
21. Вайтсорб инструкция по применению: показания ... Видал www.vidal.ru > БАД.
22. Габдуллин А.Н., Никоненко Е.А., Марков В.Ф., Ключев Т.М. Получение чистого высокодисперсного SiO₂ из кремнеземистого остатка. *Бутлеровские сообщения*, 2017; 50(4): 90-95.
23. ГОСТ 31460-2012. Кремы косметические. Общие технические условия.
24. Мофа Н.Н., Калиева А.М., Черноглазова Т.В., Шабанова Т.А., Сабаев Ж.Ж., Садыков Б.С., Осеров Т.Б., Васин К.А., Мансуров З.А. Способ получения и модифицирования высокодисперсного кремнезема для фармацевтических и косметических препаратов. *Chemical Bulletin of Kazakh National University*, 2015; (4): 20-28.
25. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение сорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9(6):34-39.
26. Перечень силиконов - в составе средств (шампуней, масок и бальзамов) для волос. <https://mykrasa.com/stati/perechen-silikonov-vhodyat-v-sostav-sredstv-shampuney-masok-i-balzamov-lya-voles.html>
27. Полисорб® МП (PolisorbMP)рег. №: PN001140/01 от 10.09.08. *Справочник Видаль*, 2017.
28. ТУ 2168-002-14344269-2009 Ковелос (диоксид кремния осажденный).

SUMMARY

STUDY OF THE POSSIBILITY OF USING SILICON DIOXIDE, OBTAINED FROM METAL MANGANESE PRODUCTION WASTE, IN THE PRODUCTION OF COSMETIC CREAMS AND OINTMENTS

¹Churadze L., ²Chagelishvili V., ¹Kakhetelidze M., ¹Iavich P., ¹Mskhiladze L.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Pharmacochimistry I. Kutateladze; ²Tbilisi State University. I. Javakhishvili, Institute of Inorganic Chemistry and Electrochemistry, R. Agladze, Georgia

The aim of the study was to study the possibility of using silicon dioxide (size 0.05 mm, purity 96-97%), obtained from metal manganese production waste, in the formulation of cosmetic creams and ointments.

Silicon is a chemical element that is the second most abundant element on earth, surpassed only by oxygen in quantity. By the degree of prevalence in the human body, it is in third place. Silicon is part of collagen - the main protein of connective tissue in living organisms, including humans. The highest concentration of silicon in the human body is found in the surface of the skin, hair and nails. It actively participates in various biogenic processes, ensuring the bonding of collagen separate fibers and elastin and giving the connective tissue strength and elasticity. The degradation of collagen and elastin, the decrease in the amount of out cellular matrix proteins and fibroblasts, are associated with a decrease in the level of silicon in the connective tissue, i.e., it actually contributes to the initial stage of aging. Silicon dioxide and its organic compounds are widely used in cosmetic products, such as powders, masks, creams, peels and hair care products. Judging by the obtained results, cosmetic substances, containing silicon dioxide and plant substances have a sufficiently high colloidal and thermal stability, good osmotic properties, are easily spread, and are capable of penetrating into the agar-agar medium.

It can be concluded, the silicon dioxide obtained from wastes from the production of metallic manganese, it is possible and appropriate in the production of cosmetic creams and ointments.

Keywords: Natural resources, silicon dioxide, phytocosmetics.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА МЕТАЛЛИЧЕСКОГО МАРГАНЦА, В ПРОИЗВОДСТВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ КРЕМОВ И МАЗЕЙ

¹Чурадзе Л.И., ²Чагелишвили В.А., ¹Кахетелидзе М.Б., ¹Явич П.А., ¹Мсхиладзе Л.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт неорганической химии и электрохимии им. Р. Агладзе, Грузия

Целью исследования явилось определение возможности использования диоксида кремния (размер 0,05 мм, чистота

96-97%), полученного из отходов производства металлического марганца, в рецептурах косметических кремов и масел.

Кремний является вторым по распространенности химическим элементом, по количеству его превосходит только кислород. По степени распространения в организме человека он на третьем месте. Кремний входит в состав коллагена – основного белка соединительной ткани в живых организмах, в том числе и человека. Самая высокая концентрация кремния в человеческом организме обнаружена на поверхности кожи, в волосах и ногтях. Он активно участвует в различных биогенных процессах, обеспечивая скрепление отдельных волокон коллагена и эластина, придавая соединительной ткани прочность и упругость. Деградация коллагена и эластина, уменьшение количества белков внеклеточного матрикса и фибробластов связаны со снижением

уровня кремния в соединительной ткани, т.е. кремний фактически способствует начальному этапу старения. Диоксид кремния и его органические соединения широко применяются в косметических продуктах, таких как пудры, маски, кремы, пилинги, средства ухода за волосами.

Судя по полученным результатам, косметические субстанции, содержащие оксид кремния и растительные субстанции, обладают достаточно высокой коллоидной и термостабильностью, хорошими осмотическими свойствами и намазаваемостью, способны к проникновению в среду агар-агара.

Вышеизложенное похволяет сделать вывод, что диоксид кремния, получаемый из отходов производства металлического марганца, целесообразно включить в производство косметических кремов и масел.

რეზიუმე

ლითონური მანგანუმის საწარმოო ნარჩენებიდან მიღებული სილიციუმის დიოქსიდის გამოყენების შესაძლებლობის შესწავლა კოსმეტიკური კრემებისა და მალამოების წარმოებაში.

¹ლ.ჭურაძე, ²გ.ჩაგელიშვილი, ¹მ.კახეთელიძე, ¹პ.იაკიჩი, ¹ლ.მსხილაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი.ჭუათაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი; ²ივანე ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, რაგლადის სახ. არაორგანული ქიმიისა და ელექტროქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანია ლითონური მანგანუმის წარმოების ნარჩენებიდან მიღებული სილიციუმის დიოქსიდის (ნაწილაკების ზომა 0.05 მმ, სისუფთავე 96-97%) გამოყენების შესაძლებლობის შესწავლა კოსმეტიკური კრემებისა და მალამოების რეცეპტურაში.

დედამიწაზე გავრცელების მიხედვით სილიციუმი მცირე ელემენტია უანგბადის შემდეგ, ხოლო ადამიანის ორგანიზმში მისი შემცველობა მესამე ადგილზეა. სილიციუმი შედის კოლაგენისშედგენილობაში, რომელიც ცოცხალი ორგანიზმების და მათ შორის ადამიანის ორგანიზმის შემაერთებელი ქსოვილის ძირითადი ცილაა. ის ყველაზე დიდი კონცენტრაცია ადამიანის ორგანიზმში აღმოჩენილია კანში, თმებში და ფრჩხილებში. იგი აქტიურად მონაწილეობს სხვადასხვა ბიოგენურ პროცესში და უზრუნველყოფს კოლაგენისა და ელასტინის ცალკეული ბოჭკოების შეკავშირებას, რის შედეგადაც შემაერთებელი ქსოვილი ხდება უფრო მკვრივი. ოლაგენისა და ელასტინის

დეგრადაცია, შიდა უჯრედული მატრიქსის ცილებისა და ფიბრობლასტების როდენობის შემცირება დაკავშირებულია შემაერთებელ ქსოვილში სილიციუმის შემცველობის შემცირებასთან, რაც ხელს უწყობს დაბერების პროცესს. სილიციუმის დიოქსიდი და მისი ორგანული ნაერთები ფართოდ გამოიყენება კოსმეტიკურ პროდუქტებში, როგორც არის პუდრები, ნიღბები, კრემები, პილინგები, თმის მოვლის საშუალებები.

კვლევებმა აჩვენა, რომ სილიციუმის დიოქსიდისა და მცენარეული კომპონენტების შემცველი კოსმეტიკური სუბსტანციები ხასიათდებიან: მაღალი კოლოიდურობით, თერმოსტაბილურობით, კარგი ოსმოსური თვისებებით, კანზე კარგი წაცხებადობის უნარით და ადვილად შეიწოვებიან აგარ-აგარის გარემოში.

ამრიგად, ლითონური მანგანუმის წარმოების ნარჩენებიდან მიღებული სილიციუმის დიოქსიდის გამოყენება შესაძლებლობელია და მიზანშეწონილია კოსმეტიკური კრემებისა და მალამოების რეცეპტურაში.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЦИТИКОЛИНА И МЕМАНТИНА

^{1,2}Салахетдинов Д.Х., ³Сысуев Б.Б.

¹НоваМедика Иннотех, Москва; ²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия

По данным ВОЗ, свыше 35 млн людей в мире страдают выраженными формами когнитивных нарушений. Согласно статистическим данным, в 2019 г. болезнь Альцгеймера и другие виды деменции стали седьмой по распространенности причиной смерти в странах с высоким уровнем дохода, унеся 814 000 жизней. Деменция, приводящая к деградации когнитивной функции, оказывает физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие не только на страдающих ею больных, но и на осуществляющих уход за ними, на семьи и общество в целом. К развитию деменции приводят различные болезни и травмы, вызывающие повреждение мозга, такие как болезнь Альцгеймера или инсульт [1,5].

Подход к медикаментозной терапии когнитивных нарушений зависит от причины и стадии когнитивного дефицита. Наиболее распространенным при деменции и цереброваскулярных заболеваниях является применение лекарственных средств, воздействующих на холинергическую и глутаматергическую системы. Базисная терапия деменции предусматривает использование антагонистов NMDA-рецепторов, таких как мемантин, эффективный в терапии хронической цереброваскулярной недостаточности в сочетании с нейродегенеративными процессами. Одним из дополнительно применяемых препаратов является цитиколин. В связи с недостаточной эффективностью раздельной терапии амилонидной либо сосудистой патологий, высказывается мнение о перспективности комбинированной фармакотерапии когнитивных нарушений [3,5,6,8].

Цель исследования – фармацевтическая разработка состава комбинированной таблетированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением цитиколина и мемантина для лечения когнитивных нарушений.

Материал и методы. Обоснование целесообразности разработки комбинации проводилось с использованием данных научных библиотек (eLIBRARY, PubMed), справочной литературы. Контент-анализ проведен в соответствии с данными базы Государственного реестра лекарственных средств (grls.rosminzdrav.ru).

Использованы субстанции цитиколин «Киова Хакко Байо Ко., Лтд.» (Япония) и мемантина гидрохлорид – «Хетеро Драгс Лимитед» (Индия). Вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 (ГПМЦ K100M, Methocel), Colorcon/Dow Chemical; кремния диоксид коллоидный «Аэросил 200» (Evonik); магния стеарат (Calmags); целлюлоза микрокристаллическая марки 101 (JRS Pharma); пленочная оболочка Opadry 03F180011 WHITE (Colorcon); пленочная оболочка Opadry II 85F200062 PURPLE (Colorcon). Стандартные образцы: СО мемантина гидрохлорид (USP RS); СО примеси А мемантина (USP RS); СО примеси В мемантина (USP RS); СО примеси С мемантина (USP RS); СО примеси D мемантина (USP RS); СО примеси E мемантина (USP RS); СО римантадина гидрохлорида (Sigma-Aldrich). Стандартный образец 5'-цитидиловой кислоты (Sigma-Aldrich), стандартный образец цитиколина (Sigma-Aldrich).

Исследование совместимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ проводили методом стрессового эксперимента на модельных образцах, представляющих собой порошковые смеси лекарственных и вспомогательных веществ в соотношении 1:1, с последующим хроматографическим анализом примесей. В качестве упаковки использовалась стеклянная виала, закупоренная пластиковой крышкой для исследования в условиях +60°C/80% (температура/относительная влажность). Образцы модельных смесей анализировались в точках 0 и 7 суток. Проводили также оценку содержания примесей и количественное содержание действующих веществ в модельных образцах таблеток, полученных с использованием технологии влажной грануляции для получения ядра с последующим нанесением оболочек (лаборатория Нова-Медика Иннотех, Москва). Условия хранения модельных образцов таблеток: температура 40(±2)°C, относительная влажность воздуха 75%, в полимерных банках для лекарственных средств по ТУ 9464-001-50770708-2008, закупоренных крышкой с контролем вскрытия.

Анализ примесей мемантина. Приготовление испытуемого раствора: модельную смесь объемом 25 мл экстрагировали 10 мл очищенной воды. Далее 2,0 мл полученного экстракта помещали в делительную воронку, прибавляли 3 мл 1 М натрия гидроксида, затем экстрагировали полученную смесь 5 мл толуола. Верхний слой переносили в сухую колбу с 2,0 г натрия сульфата безводного. Для анализа использовали надосадочную жидкость. Условия хроматографирования: газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором Agilent 7890В, с прямым вводом пробы; капиллярная хроматографическая колонка ZB-5 30м×0,32мм×0,25мкм; (5% цианопропилфенил, 95% диметилполисилоксан сополимер); газ-носитель гелий; объемная скорость подачи газа-носителя 2,0 мл/мин; поток газа поддувки 30 мл/мин; скорость подачи водорода 40 мл/мин; скорость подачи воздуха 400 мл/мин; объем инъекции 2 мкл; уравнивание в начальной точке градиента 0,5 мин; без деления потока; температурная программа термостата колонки – первоначально 50°C в течение 3 мин, затем температуру поднимали со скоростью 5°C/мин до 150°C, далее со скоростью 10°C/мин до 230°C; температура нагревателя – 240°C; детектора – 300°C; время цикла – 41 мин. Содержание примесей оценивали методом нормализации.

Анализ примесей цитиколина. Приготовление опытного раствора: модельную смесь в стеклянной вiale объемом 25 мл экстрагировали 10 мл подвижной фазой (буферный раствор с рН 3,5 динатрия гидрофосфат и ортофосфорная кислота), обрабатывали 15 мин на шейкере, затем 20 мин в ультразвуковой ванне. Полученный экстракт фильтровали через фильтр RC-25 (диаметр пор 0,45 мкм). Условия хроматографирования: жидкостной хроматограф с диодно-матричным детектором Agilent 1260; хроматографическая колонка Partisil 10SAX 250×4,6 мм, 10,0 мкм; подвижная фаза: фосфатный буфер с рН 3,5; расход 0,65 мл/мин; объем вводимой пробы 10 мкл; длина волны 272

Таблица 1. Этапы фармацевтической разработки комбинации мемантина и цитиколина

Этап	Номер	Используемые подходы
I	Обоснование фармакологической и клинической целесообразности предложенной фиксированной комбинации	Данные литературы, контент анализ
II	Выбор оптимальной лекарственной формы	Преформуляция, доклинические исследования
III	Выбор оптимальных вспомогательных веществ	Исследование совместимости, фармацевтическая разработка
IV	Сравнительные фармакокинетические исследования	Исследования in vivo

нм (референсная длина 400 нм); температура колонки 30°C; температура образцов 15°C; изократическое элюирование; время хроматографирования - 30 мин. Содержание примесей оценивали методом нормализации.

Количественное определение. Количественное определение мемантина в модельных образцах таблеток проводили методом газовой хроматографии (ГХ) с использованием внутреннего стандарта римантадина гидрохлорида (Sigma-Aldrich) и стандартного образца мемантина гидрохлорида (USP RS). Условия хроматографирования: газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором Agilent 7890B, с прямым вводом пробы; капиллярная хроматографическая колонка ZB-5 30 м×0,32 мм×0,25 мкм; (5% цианопропилфенил, 95% диметилполисилоксан сополимер); газ-носитель гелий; объемная скорость подачи газа-носителя 2,0 мл/мин; поток газа поддувки 30 мл/мин; скорость подачи водорода 40 мл/мин; скорость подачи воздуха 400 мл/мин; объем инъекции 1 мкл; без деления потока; уравнивание в начальной точке градиента 0,5 мин; температурная программа термостата колонки – первоначально 100°C в течение 3 мин, затем температуру поднимали со скоростью 30°C/мин до 230°C; температура нагревателя – 210°C; детектора – 300°C; время – 15 мин.

Для количественного определения цитиколина использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Условия хроматографирования: колонка Partisil 10 SAX с размером частиц 10 мкм, размером 250×4,6 мм (вн.№ 26-18); подвижная фаза буферный раствор с pH 3,5; скорость потока 0,65 мл/мин, объем вводимой пробы 10 мкл, детектор УФ, 272 нм; температура колонки 30°C, время хроматографирования 30 мин.

Фармакокинетические исследования разработанного лекарственного препарата проводили в сравнении с зарегистрированными препаратами Акатинол Мемантин® (МНН мемантин) таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) и Цераксон® (МНН цитиколин) 1000 мг, раствор для приема внутрь, 100 мг/мл (Феррер Интернациональ, С.А., Испания) на половозрелых самцах новозеландских кроликов (4 группы по 6 особей в каждой). Препараты вводились однократно перорально: Цераксон® в количестве 5 мл (500 мг); Акатинол Мемантин® и разработанный лекарственный препарат по 1 таблетке без измельчения. В точке 0 часов биоматериал забирали перед введением препаратов, далее после введения во временных точках 0, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 120 часов. Концентрации цитиколина и мемантина в биопробах определяли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием, валидированные в диапазоне концентраций от 30 до 11500 нг/мл цитиколина и от 50 до 83500 нг/мл мемантина (в виде ОФА-производных). Регистрация и обработка хроматограмм выполнена с помощью программного обеспечения LABSOLUTIONS LCSOLUTION Version 1.25 (Shimadzu, Япония). Параметры фармакокинетики рассчитаны внемодельным методом ста-

статических моментов (Piotrovskii 1986). Статистическая оценка различий осуществлялась двухвыборочным t-тестом для средних, оценку проводили при уровне достоверности 95% в программе EXCEL 2010 (Microsoft, USA).

Результаты и обсуждение. Разработка комбинированных препаратов с фиксированной дозой требует предварительной оценки потенциальных преимуществ и учета возможных недостатков: необходимо учитывать фармакологические и клинические аспекты целесообразности сочетания, а также технологические особенности создания комбинации [9,10]. С учетом вышеизложенного выделены четыре этапа фармацевтической разработки для фиксированной комбинации мемантина и цитиколина, представленные в таблице 1.

Предлагаемая фиксированная комбинация цитиколина и мемантина относится к категории – сочетание двух действующих веществ с различным фармакологическим действием, при том, что комбинированный лекарственный препарат имеет те же показания к применению, что один из компонентов комбинации, а второй направлен на улучшение фармакодинамики первого действующего вещества.

Согласно требованиям, разработка комбинированного лекарственного средства требует наличия целевой популяции пациентов, для которой необходим комбинированный лекарственный препарат. Целевая популяция данного препарата – пациенты с когнитивными расстройствами (свыше 35 млн). Спецификой терапии является ее длительность: для достижения необходимого эффекта при лечении, например, легкой деменции необходим, минимум, 6-месячный курс, а при умеренно тяжелой и тяжелой деменции – более 1 года, что часто является причиной несоблюдения комплаентности. Согласно данным литературы [1,5,7], при длительной терапии выраженное снижение приверженности к лечению наблюдается спустя 6 мес. от начала, а приверженность терапии антидементными препаратами составляет 40-60%. Преимуществом планируемого комбинированного лекарственного средства является удобство приема одной лекарственной формы вместо двух: пациенты могут ощутить терапевтический эффект, сократив количество препаратов. Снижение затрат позволит получить повышение приверженности к терапии в случае, когда финансовая составляющая играет ключевую роль, т.к. производство комбинированных препаратов позволяет сократить расходы на вспомогательные вещества, упаковку.

Предложенная комбинация является благоприятной с точки зрения фармакологии, т.к. объективным преимуществом является потенцирование фармакотерапевтического действия за счет однонаправленного эффекта мемантина и цитиколина, а ожидаемый эффект заключается в улучшении функций познания, функционирования и поведения и/или замедлении их ухудшения [2,5,7,8]. Вклад действующих веществ в желаемый терапевтический эффект фиксированной комбинации представлен в таблице 2.

Таблица 2. Вклад действующих веществ в терапевтический эффект комбинации

Активное вещество	Фармакологическое действие	Механизм действия
Мемантин	Нейропротективное	Блокировка NMDA-рецепторов, регуляция ионного транспорта, блокировка кальциевых каналов, нормализация мембранного потенциала и улучшение передачи нервного импульса, дофаминомиметическое, анальгетическое и сосудорасширяющее действие, препятствование процессам образования амилоидного белка
Цитиколин	Ноотропное, нейрометаболическое	Восстановление поврежденных мембран клеток, ингибирование фосфолипаз, блокировка избыточного образования свободных радикалов, предотвращение гибели клеток; повышение всасывания глюкозы, улучшение метаболизма нейромедиаторов, усиление синтеза дофамина

Таблица 3. Клинические исследования совместного применения мемантина и цитиколина

Направление исследования	Исследуемая нозология	Источник
Эффективность	Реабилитация нейрохирургических больных	Ефимова М.Ю. с соавт., 2020
Эффективность и безопасность	болезнь Альцгеймера или смешанная деменция	Pietro Gareri с соавт., 2020

Результаты клинических исследований совместного применения соответствующих монокомпонентных лекарственных препаратов, входящих в состав фиксированной комбинации, подтверждают эффективность комбинированной терапии мемантином и цитиколином и целесообразность разработки двухкомпонентного лекарственного препарата для проведения фармакотерапии когнитивных расстройств (таблица 3) [4,8].

Выбор оптимальной лекарственной формы – один из базовых этапов фармацевтической разработки. Контент-анализ показал, что оба компонента зарегистрированы в РФ в качестве монопрепаратов. Цитиколин присутствует в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, раствора для приема внутрь и таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Таблетки цитиколина являются формой с обычным высвобождением (максимальная концентрация в плазме крови достигается спустя 1-3,5 часа). Мемантин выпускается в твердых лекарственных формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и таблетки, диспергируемые в полости рта, которые также являются лекарственными формами со стандартным высвобождением [2].

Для комбинации мемантина и цитиколина предлагается модификация высвобождения за счет изменения скорости и/или времени высвобождения, поэтому приоритет отдан таблетированным лекарственным формам с ускоренным и замедленным высвобождением. Таблетки с модифицированным высвобождением актуальны для лекарственных средств, имеющих большой полупериод выведения, характерный и для цитиколина, и для мемантина, устраняющих «пиковые» концентрации в крови и улучшающих переносимость терапии. Выбрана лекарственная форма таблетки для разрабатываемой комбинации, содержащей два способа высвобождения: мемантин – немедленное, цитиколин – пролонгированное. Высвобождение мемантина предполагается модифицировать за счет его ускорения, а цитиколина – путем равномерного замедления (пролонгирование). Для этого предложено использовать следующий технологический подход: получение таблеток-ядер, содержащих цитиколина мононатриевую соль пролонгированного высвобождения с последующим нанесением пленочной оболочки с мемантина гидрохлоридом немедленного высвобождения, далее нанесение пленочного покрытия для придания эстетического вида и легкости проглатывания таблетки (рис. 1).

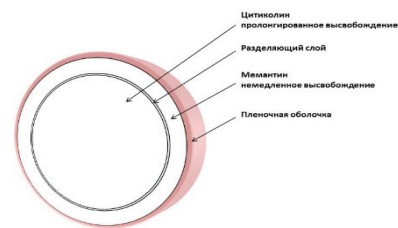


Рис. 1 Комбинированная таблетированная форма цитиколина и мемантина с модифицированным высвобождением

Этот подход экономичен при реализации на практике и имеет преимущества в сравнении с применением для модификации высвобождения гранул, микрокапсул или многослойных таблеток, т.к. не требует дополнительного оборудования [11].

Частицы мемантина гидрохлорида характеризуются выравненной анизодиаметрической формой – нитевидные структуры, склонные к спутыванию и образованию ватобразных конгломератов. Для субстанции цитиколина мононатриевой соли также характерна анизодиаметрическая удлиненная форма частиц. Такая форма частиц и отсутствие сыпучести обуславливают трудности дозирования в процессе таблетирования, что требует дополнительного использования вспомогательных веществ, обладающих высокой насыпной массой и хорошей сыпучестью. Проведен выбор вспомогательных веществ на основании анализа состава референтных препаратов – гипромеллоза 2208, кремния диоксид коллоидный «Аэросил 200», магния стеарат, пленочная оболочка Opadry 03F180011 WHITE, пленочная оболочка Opadry II 85F200062 PURPLE; целлюлоза микрокристаллическая марки 101.

На этапе фармацевтической разработки препаратов, содержащих более одного лекарственного вещества, необходимо оценить их совместимость друг с другом. Несовместимость может стать причиной нежелательных взаимодействий между двумя фармацевтическими субстанциями, что ставит под вопрос безопасность, эффективность и стабильность итогового продукта, т.к. химическая несовместимость может привести к появлению новых неактивных или токсичных веществ [9]. В доступной литера-

туре отсутствуют данные исследований физико-химической совместимости цитиколина и мемантина, что обусловило необходимость проведения исследования. Результаты хроматографического анализа модельной смеси субстанций цитиколина и мемантина в соотношении 500/10 мг в условиях стрессовых испытаний представлены на рисунках 2 и 3.

Как следует из данных, представленных на рисунках 2 и 3, изменений, свидетельствующих о возможном взаимодействии и появлении продуктов реакции, в условиях экс-

перимента не наблюдалось, что может свидетельствовать о потенциальной совместимости субстанций в лекарственной форме.

Проведена оценка совместимости выбранных вспомогательных веществ и активных фармацевтических субстанций мемантина и цитиколина в модельных смесях. Результаты предварительной оценки в стрессовом эксперименте с использованием хроматографии для идентификации примесей в модельных смесях представлены на рисунках 4-11.

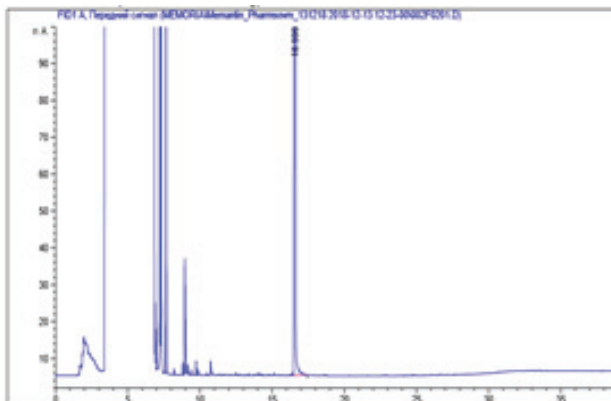


Рис. 2. Хроматограмма модельной смеси «мемантин+цитиколин» до испытаний

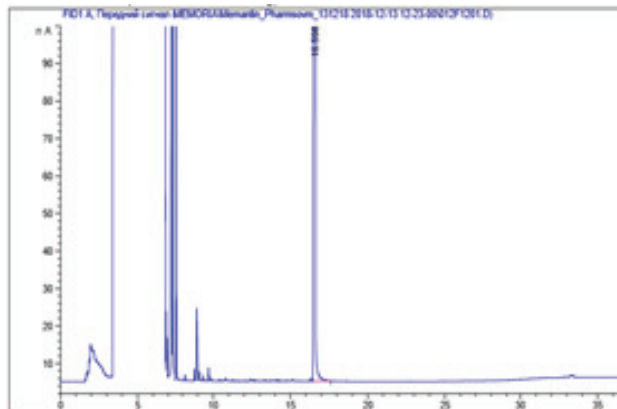


Рис. 3. Хроматограмма модельной смеси «мемантин+цитиколин», +60°C/80%, 7 суток

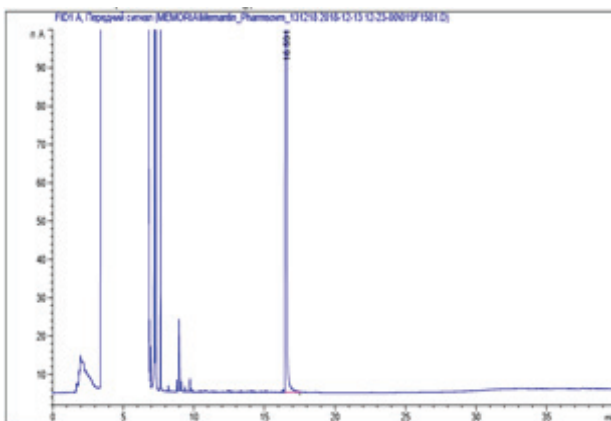


Рис. 4. Хроматограмма модельной смеси «мемантин+пленочная оболочка на основе ГПМЦ», +60°C/80%, 7 суток

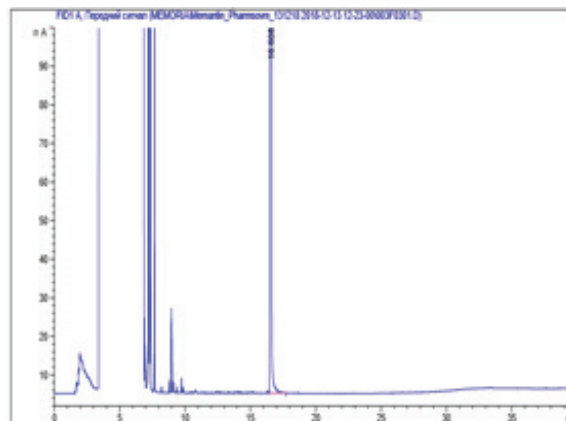


Рис. 5. Хроматограмма субстанции мемантина перед закладкой на совместимость

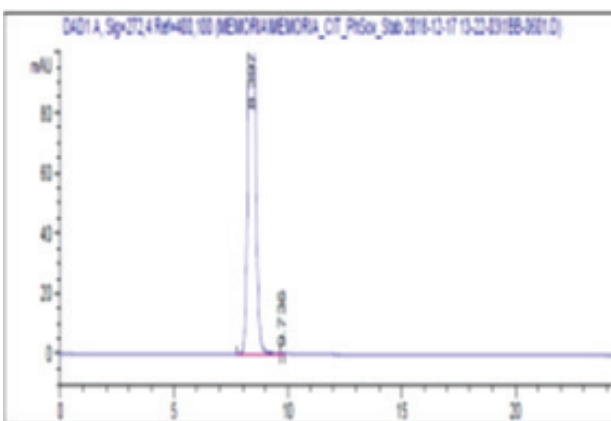


Рис. 6. Хроматограмма субстанции цитиколина перед закладкой на совместимость

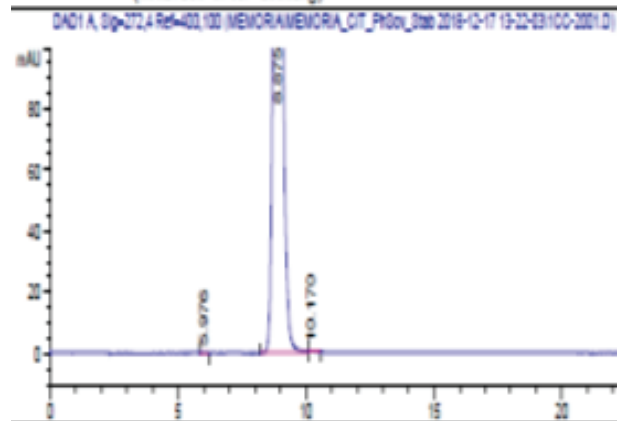


Рис. 7. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+МКЦ 101», +60°C/80%, 7 суток

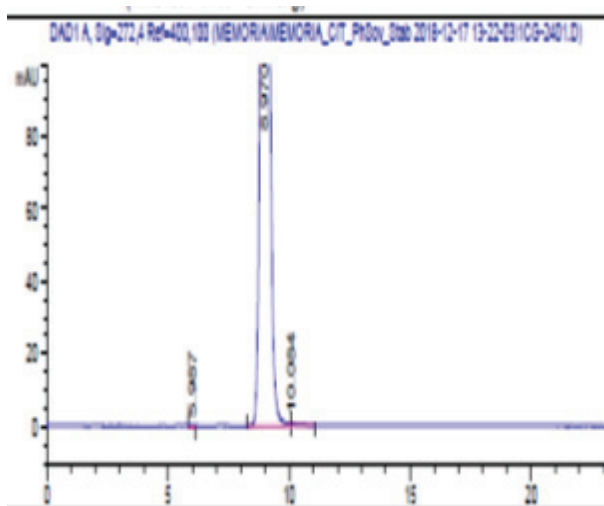


Рис. 8. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+кремния диоксид коллоидный», +60°C/80%, 7 суток

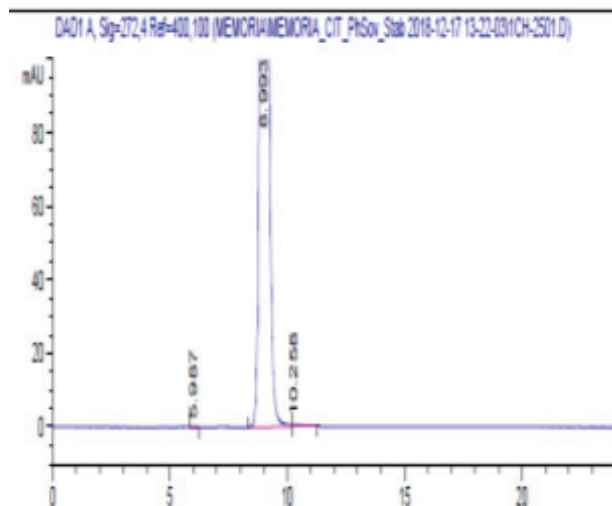


Рис. 9. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+магния стеарат», +60°C/80%, 7 суток

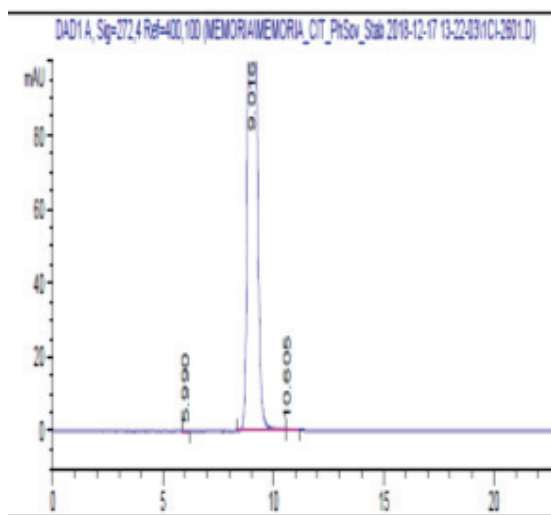


Рис. 10. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+ГПМЦ K100M (Methocel)», +60°C/80%, 7 суток

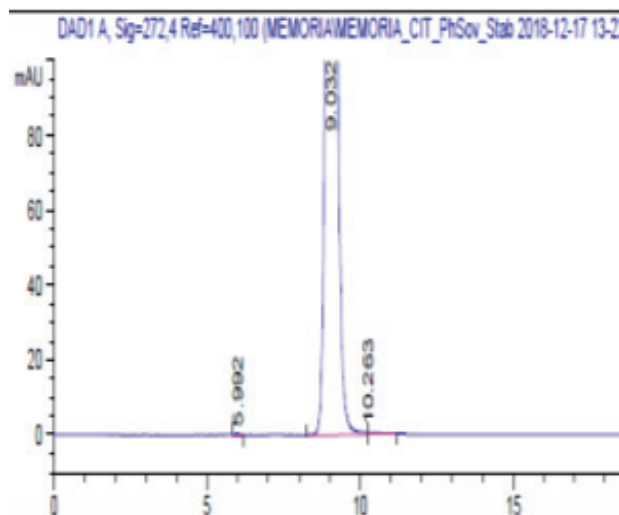


Рис. 11. Хроматограмма модельной смеси «цитиколин+пленочная оболочка на основе ПВС», +60°C/80%, 7 суток

Таблица 4. Результаты исследования модельных образцов комбинированных таблеток цитиколина и мемантина

Показатель/Метод контроля	Результаты анализа образцов	
	0 точка	2 месяца
Описание	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе два слоя, внутренний - белого цвета	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе два слоя, внутренний - белого цвета
Посторонние примеси	Примеси цитиколина: моновалентной соли 5'-цитидиловой кислоты менее 0,1% Примеси мемантина: Примесь А – менее 0,05%; Примесь В – не обнаружена Примесь С – не обнаружена Примесь D – не обнаружена Примесь Н – не обнаружена; Любая неидентифицируемая примесь: 0,11% Сумма неидентифицируемых примесей – 0,16%	Примеси цитиколина: моновалентной соли 5'-цитидиловой кислоты менее 0,1% Примеси мемантина: Примесь А – менее 0,08%; Примесь В – не обнаружена Примесь С – не обнаружена Примесь D – не обнаружена Примесь Н – не обнаружена; Любая неидентифицируемая примесь: 0,11% Сумма неидентифицируемых примесей – 0,19%
Количественное определение	Цитиколина моновалентная соль 492,68 мг Мемантина 9,94 мг	Цитиколина моновалентная соль 490,71 мг Мемантина 9,91 мг

Таблица 5. Показатели фармакокинетики кроликов после однократного перорального введения препаратов

Значение	Показатели фармакокинетики мемантина				Показатели фармакокинетики цитиколина			
	Разработанный комбинированный лекарственный препарат		Акатинол Мемантин®		Разработанный комбинированный лекарственный препарат		Препарат Цераксон®	
	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч
Среднее	586,83	6,00	314,00	5,67	185,00	3,50	80,83	4,33
SD	219,36	1,26	186,83	0,82	74,00	1,76	25,67	1,51
Sx	89,55	0,52	76,27	0,33	30,21	0,72	10,48	0,61

Анализ результатов свидетельствует, что в присутствии таких компонентов плацебо как кремния диоксид и магния стеарат, наблюдался рост единичной неидентифицируемой примеси в пределах 0,25% для цитиколина. В целом, согласно полученным данным обе субстанции стабильны в стрессовых условиях хранения +60°C/80% и индифферентны по отношению к выбранным компонентам плацебо.

Результаты исследования модельных образцов таблеток в условиях ускоренного хранения (температура 40(±2)°C, относительная влажность воздуха 75%) представлены в таблице 4.

Данные таблицы 4 свидетельствуют, что изменений внешних признаков образцов в процессе исследования не наблюдалось. Отмечалось незначительное увеличение примеси А мемантина и суммы неидентифицируемых примесей. Основываясь на результатах изучения стабильности готовой лекарственной формы, следует сделать вывод о потенциальной совместимости вспомогательных компонентов и фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевая соли.

Далее проведены фармакокинетические исследования разработанной лекарственной формы. В таблице 5 представлены фармакокинетические показатели кроликов после однократного перорального введения исследуемого препарата и препаратов-сравнения.

Анализ основных фармакокинетических данных мемантина показал, что значения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови, рассчитанные как среднее значение наибольших измеренных значений у каждого животного, статистически значимо отличались при сравнении значений, полученных для препарата Акатинол Мемантин® и для разработанного комбинированного лекарственного препарата. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации для препарата Акатинол Мемантин® составило 5,67±0,33 ч, для разработанного комбинированного лекарственного препарата – 6,00±0,52 ч. Коэффициенты вариации данного параметра для препаратов не превысили 35%. Для параметра T_{max} статистически значимые отличия для изучаемых препаратов не установлены. Относительная биодоступность мемантина из разработанного лекарственного препарата в сравнении с препаратом Акатинол Мемантин® составила 114,0±10,7%.

Среднее значение времени достижения максимальной концентрации для препарата Цераксон® составило 4,33±0,61, для разработанного комбинированного лекарственного препарата – 3,50±0,72. Коэффициенты вариации данного параметра составили 32% и 46% для препарата Цераксон® и разработанного комбинированного лекарственного препарата, соответственно. Относительная биодоступность цитиколина из разработанного комбинированного лекарственного препарата в сравнении с препаратом Цераксон® составила 127,5±24,2%.

Таким образом, в рамках фармацевтической разработки обоснована фармакологическая и клиническая целесообразность разработки двухкомпонентного лекарственного препарата мемантин/цитиколин, предусматривающего два способа высвобождения: мемантин – немедленное, цитиколин – пролонгированное. Высвобождение мемантина предполагается модифицировать за счет ускорения путем включения в оболочку, а для цитиколина посредством равномерного замедления путем включения в ядро. Экспериментально выявлена совместимость фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорид и цитиколина мононатриевая соли между собой и планируемыми к использованию в составе таблеток вспомогательными веществами. При этом, результаты фармакокинетических исследований показали, что относительная биодоступность мемантина и цитиколина составляет 114,0±10,7% и 127,5±24,2% соответственно в сравнении с референсными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Деменция (who.int)
- Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. Медицинский совет. 2019; 6: 27-33.
- Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю., Алексеева Т.М., Поспелова М.Л., Лепёхина А.С. Нейрореабилитация при когнитивных нарушениях у пациентов с нейрохирургической патологией головного мозга. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 5-13. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-5-13.
- Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020.
- Парфенов В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019; 9: 8-13.
- Титова Н. В. Мемантин: от оригинального препарата к дженерикам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(10):136-143. doi.org/10.17116/jnevro2017117101136-143
- Gareri P., Cotroneo A. M., Orsitto G., Putignano S. The CITIMEM study: A pilot study. Optimizing pharmacological treatment in dementia. Arch Gerontol Geriatr. Jul-Aug 2020;89:104073.
- Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products 2-nd revision (2017) EMA/CHMP/158268/2017 <https://www.ema.europa.eu>
- ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development <https://www.ema.europa.eu>
- Kim J.-Y., Kim D.-W., Kuk Y.-M., Park C.-W., Rhee Y.-S.,

Oh T.-O., Weon K.-Y., Park E.-S. Investigation of an active film coating to prepare new fixed-dose combination tablets for

treatment of diabetes. International Journal of Pharmaceutics. 2012;(427):201–208. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.01.057.

SUMMARY

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF TABLETS WITH MODIFIED RELEASE OF CITICOLINE AND MEMANTINE

^{1,2}Salakhmetdinov D., ³Sysuev B.

¹NovaMedica Innotech, Moscow; ²Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia; ³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

According to the WHO data, over 35 million people in the world suffer from severe forms of cognitive impairment. Due to the insufficient effectiveness of separate therapy for amyloid or vascular pathologies, an opinion is expressed about the prospects of combined pharmacotherapy of cognitive impairments.

The aim of the study was the pharmaceutical development of the combined tablet dosage form formulation with modified release of citicoline and memantine for the treatment of cognitive impairments.

Information bases (eLibrary, PubMed) were used, content analysis on State Register of Medicinal Remedies database (grls.rosminzdrav.ru). The compatibility assessment was carried out by stress experiments method in combination with chromatographic analysis. Comparative pharmacokinetic studies were carried out on rabbits.

The justification of the pharmacological and clinical feasibility of the proposed fixed dose combination has been carried

out, the objective advantage of which is the potentiation of the pharmacotherapeutic action due to the unidirectional effect of memantine and citicoline, and the expected effect is to improve cognition, functioning and behavior and / or slow down their deterioration. The use of the combination will allow achieving ease of treatment, reducing costs, and, accordingly, compliance. The choice of the optimal dosage form for the developed combination was carried out: a tablet containing two release methods: memantine – immediate release, citicoline – prolonged release. The compatibility of the pharmaceutical substances memantine hydrochloride and citicoline monosodium salt with each other and the excipients planned for use in the formulation has been experimentally revealed. Comparative pharmacokinetic studies of the developed combined drug have been carried out.

Keywords: memantine, citicoline, tablets, modified release, compatibility.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЦИТИКОЛИНА И МЕМАНТИНА

^{1,2}Салахетдинов Д.Х., ³Сысуев Б.Б.

¹НоваМедика Иннотех, Москва; ²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; ³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия

По данным ВОЗ, свыше 35 млн населения мира страдает выраженными формами когнитивных нарушений. В связи с недостаточной эффективностью отдельной терапии амилоидной либо сосудистой патологий, высказывается мнение о перспективности комбинированной фармакотерапии когнитивных нарушений.

Цель исследования – фармацевтическая разработка состава комбинированной таблетированной лекарственной формы с модифицированным высвобождением цитиколина и мемантина для лечения когнитивных нарушений.

В работе использованы информационные базы (eLIBRARY, PubMed), контент-анализ Государственного реестра лекарственных средств (grls.rosminzdrav.ru). Оценка совместимости проводилась методами стрессовых экспериментов в сопровождении хроматографического анализа. Сравнительные фармакокинетические исследования проводили на кроликах.

Проведено обоснование фармакологической и клини-

ческой целесообразности предложенной фиксированной комбинации, объективным преимуществом которой является потенцирование фармакотерапевтического действия за счет однонаправленного эффекта мемантина и цитиколина, а ожидаемый эффект заключается в улучшении познания, функционирования и поведения и/или замедлении их ухудшения. Применение комбинации позволит достичь удобства использования, снижения затрат, и соответственно, комплаенса. Проведен выбор оптимальной лекарственной формы для разрабатываемой комбинации: таблетка, содержащая два способа высвобождения: мемантин – немедленное, цитиколин – пролонгированное. Экспериментально выявлена совместимость фармацевтических субстанций мемантина гидрохлорида и цитиколина мононатриевой соли между собой и планируемыми к использованию в составе таблеток вспомогательными веществами. Проведены сравнительные фармакокинетические исследования разработанного комбинированного лекарственного препарата.

რეზიუმე

ტაბლეტების ფარმაცევტული შემუშავება ციტოქოლინის და მემანტინის მოდიფიცირებული გამოთავისუფლებით

^{1,2}დ.სალახვეტიანი, ³ბ.სისუევი

¹ნოვამედიკა ინოტექი, მოსკოვი; ²პიატიგორსკის სამედიცინო-ფარმაცევტული ინსტიტუტი; ³მოსკოვის ი.სენენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

ჯანმო-ს მონაცემების მიხედვით, მსოფლიოში 35 მილიონ ადამიანზე მეტს აწუხებს კოგნიტური დარღვევების სხვადასხვა ფორმა. ამილოიდური, ან სისხლძარღვოვანი პათოლოგიის ეფექტური მკურნალობის არასაკმარისობის გამო, არსებობს მოსაზრება კოგნიტური დარღვევების კომბინირებული ფარმაცოთერაპიის პერსპექტივობის შესახებ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოგნიტური დარღვევების სამკურნალო საშუალებების ტაბლეტური ფორმის შემადგენლობის შემუშავება ციტოქოლინის და მემანტინის მოდიფიცირებული გამოთავისუფლებით.

კვლევაში გამოყენებულია საინფორმაციო ბაზები (eLIBRARY, PubMed), სამკურნალო საშუალებების სახელმწიფო რეგისტრის კონტენტ-ანალიზი (grls.ros-

minzdrav.ru). თავსებადობის შეფასება ხორციელდებოდა სტრესული ექსპერიმენტების მეთოდებით ქრომატოგრაფიული ანალიზის თანხლებით. შედარებითი ფარმაცოთერაპიული კვლევები ჩატარდა ბოცვერებზე. დასაბუთებულია შემოთავაზებული ფიქსირებული კომბინაციის ფარმაცოთერაპიული და კლინიკური მიზანშეწონილობა, რომლის ობიექტურ უპირატესობას წარმოადგენს ფარმაცოთერაპიული მოქმედების პოტენცირება მემანტინის და ციტოქოლინის ერთმხრივ მიმართული მოქმედების ხარჯზე; მოსალოდნელი ეფექტი კი გამოიხატება შემეცნების გაუმჯობესებაში, ქცევის და ფუნქციონირების გაუმჯობესების შედეგებაში.

კომბინაციის გამოყენება იძლევა საშუალებას, რომ მისი გამოყენება იყოს უფრო მოსახერხებელი, შემცირდეს ხარჯები და, შესაბამისად, კომპლაცენსი.

შემუშავებული კომბინაციისათვის შერჩეულია ოპტიმალური სამკურნალო ფორმა - ტაბლეტი, რომელიც შეიცავს გამოთავისუფლების ორ მექანიზმს: მემანტინისა - დაუყოვნებლად, ციტოქოლინისა - პროლონგირებულად.

ექსპერიმენტულად გამოვლენილია მემანტინის პიდროქლორიდის და ციტოქოლინის მონონატრიუმის ფარმაცევტული სუბსტანციების თავსებადობა ერთმანეთთან და ტაბლეტის შემადგენლობაში დაგეგმილ სხვა დამხმარე ნივთიერებებთან. ჩატარებულია შემუშავებული კომბინირებული სამკურნალო პრეპარატის შედარებითი ფარმაცოთერაპიული კვლევა.

ANALYSIS OF THE PROPERTIES OF NEW PAM AMPA RECEPTORS BASED ON 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE FRAME

Brkich G., Pyatigorskaya N.

Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

A significant amount of data has been accumulated on the pharmacology and mechanism of action of glutamate receptors, which are widely represented in the central nervous system (CNS) of animals and humans. AMPA receptors are ionotropic and, along with receptors of other subtypes, take part in glutamate-mediated transmission of excitatory signals [1,2].

Several subunits (GluRA1-GluRA4) are distinguished in the structure of the AMPA receptor, which exhibit different sensitivity to receptor ligands. Modulators of AMPA receptors exhibiting pharmacological activity were studied: derivatives of pyrrolidinones, benzothiadiazine dioxides, benzylpiperidines and biarylpropylsulfonamides.

Dysregulation of the glutamatergic system can cause mental and neurodegenerative diseases. Regulation of this system can improve performance and activate recovery processes in the damaged brain. Recently, attention has been drawn to compounds of different chemical structures capable of modulating the function of AMPA receptors [1-3].

AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate) – receptors involved in chemical excitatory neurotransmission are transmembrane proteins consisting of tetramers. These re-

ceptors are expressed throughout the CNS, but are more abundant in the hippocampus and cerebellum [3].

The increase in the prevalence of cognitive disorders is due to both an increase in the duration and quality of life of the population, and an increasing frequency of the occurrence of Alzheimer's disease, a genetically determined disease, manifested by a progressive decrease in memory and other cognitive functions - praxis, gnosis, speech, intelligence, due to the gradual death of neurons in the cerebral hemispheres the brain [1,2].

The high prevalence of cognitive disorders dictates the need for their early detection with subsequent prescription of treatment - preferably one that would have an impact on the progression of the disease. The optimal is the simultaneous use of medicinal and non-medicinal methods of therapy.

The drug effects primarily include pathogenetic treatment - elimination of the cause of the disease and basic symptomatic therapy with the use of drugs, the effectiveness of which has been proven in multiple randomized, double-blind, placebo-controlled studies and which are recommended by the medical community as the main option for symptomatic treatment.

The discovery of the ability of substances to potentiate the function of AMPA receptors, thereby enhancing glutamatergic neurotransmission in brain structures, laid the foundation for a new direction in neuropharmacology.

Taking into account the fundamentally important role of AMPA receptors in the implementation of many physiological functions of the CNS, including the processes of neuronal plasticity, learning and memory, as well as the well-known data on the participation of glutamatergic brain systems in the genesis of the most important pathological conditions of the brain (ischemia, stroke, seizure disorders, neurodegenerative diseases), the creation and study of the mechanism of action of substances that are positive modulators of AMPA receptors and the creation of new drugs (MPs) on their basis is of undoubted relevance [4,5].

Selective modulation of glutamatergic neurotransmission by altering the functional activity of AMPA receptors illustrates the discovery of a new, therapeutically promising pharmacological target.

The data obtained to date make it possible to outline new approaches to the regulation of fundamental physiological and pathological processes. Clinical and experimental data indicate that positive modulation of AMPA receptors may be a therapeutically effective strategy for the treatment of neurodegenerative disorders, depressive episodes, and other disorders of neuronal plasticity in the brain [2].

The positive therapeutic effect of ampakines in neurodegenerative diseases may be associated with the activating effect of ampakines on the expression of neurotrophic factors [5], which may prevent the progression of neurodegenerative changes. Of considerable interest are data on the ability of a potentially new class of ampakines - 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative to exhibit pharmacological activity in the treatment of neurodegenerative conditions of various etiologies [6].

This review analyzed the properties of new positive allosteric modulators (PAMs) of AMPA receptors based on the 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane framework and the development of new drugs based on them. These compounds have the ability to facilitate AMPA receptor-mediated glutamatergic neurotransmission in the CNS.

According to the analyzed studies, AMPA receptor modulators are able to accelerate the recovery period after neurodegenerative conditions, exhibit an antidepressant effect, and have neuroprotective properties.

It is assumed that their effects are based on the positive modulation of the function of ion channels coupled with AMPA receptors, which manifests itself, in particular, in facilitating the phenomenon of long-term potentiation and increasing the expression of neurotrophic factors. Preliminary clinical data on drugs suggest the effectiveness of AMPA receptor modulators in the treatment of neurodegenerative conditions [7,8].

Tricyclic derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane are PAMs of glutamate AMPA receptors [9]. Glutamate receptors are expressed at neuronal synapses and are activated by glutamic acid, the most common native neurotransmitter that transmits signals that excite nerve cells.

It was found that PAM AMPA either slows down the rate at which AMPA receptors lose sensitivity to prolonged exposure to glutamate, or slows down the process of deactivation of AMPA receptor after the cessation of exposure to glutamate [10].

The most important neurophysiological aspect of the action of PAM AMPA is the so-called synaptic plasticity. One of its consequences is the effect of long-term potentiation, which is considered as one of the main mechanisms of neuronal memory.

In addition, the basis of the therapeutic potential of PAM AMPA is their ability, due to depolarization of the postsynaptic membrane, to significantly increase the expression of neurotrophic factors - nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which, in its turn, is the most powerful mechanism for the restoration of nerve cells [11].

Indications for the use of drugs based on PAM AMPA receptors, but not an agonist or antagonist, will include acceleration and improvement of the quality of convalescence after cerebral accidents, since the acute phase and the phase of convalescence are provided by various pathogenetic mechanisms.

For the developed innovative drug, a high safety of use and a «procognitive effect» are predicted that exceeds analogs-ampakines of the first generations from other structural classes. It is planned to develop a dosage form for oral administration.

Particular interest in compounds of this group of drugs is based on the unique properties of positive modulation of AMPA receptors and “soft adjustment” of the glutamatergic system.

In the studies carried out, it was found that they do not cause any disturbances in the binding of the natural ligand at the synapse, in contrast to direct agonists of AMPA receptors, due to an overdose of which, hyperstimulation of the glutamatergic system of the CNS and manifestation of neurotoxicity is possible [12].

Derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane AMPA receptors may be useful in the treatment of various neurological disorders such as depression, Alzheimer's disease and attention deficit / hyperactivity disorder.

The therapeutic effect of PAM is in part associated with a significant upregulation of neurotrophic expression factors such as neural growth factor (NGF) and brain neurotrophic factor (BDNF). In addition, it has recently been established that long-term exposure to AMPA receptors by PAM of the glutamate type through oral delivery of substances leads to regeneration of dendritic cells, accompanied by an improvement in synaptic plasticity [13].

Activation of NMDA receptors of various subtypes leads to a sharp increase in calcium levels, which in turn activates several types of calcium-dependent kinases known for their role in enhancing central sensitization, such as calmodulin kinase, protein kinase C, type 2 cyclooxygenase and NO synthase [13].

The products of the reactions catalyzed by these enzymes, prostaglandin E2 and nitric oxide, enhance nociceptive transmission and support central sensitization by increasing the release of glutamate, substance P and calcitonin-gene-associated protein (cocalcigenin). The last two substances play the role of a transmitter, along with glutamate, in spinal nociceptive neurons.

In parallel, they activate microglia and astrocytes, promoting the release of cytokines and BDNF by the latter, which are responsible for maintaining neurons in a state of hyperexcitability, and thus contributing to the transition of acute pain to chronic pain.

Recent studies have shown that ampakines affect persistent or chronic pain, which makes them promising for the creation of drugs for the treatment of chronic pain [14].

Based on the analysis of the spatial structure of the AMPA receptor, its complexes with known PAMs and the results of their molecular docking, it was shown that compounds based on 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives bind to AMPA receptors in a fundamentally different place compared to other known ampakines, with a higher pharmacological activity of analogs-ampakines of the first generations from other structural classes [13].

The basis of the therapeutic potential is associated with the

positive modulation of AMPA receptors, and thus their ability, due to depolarization of the postsynaptic membrane, to significantly increase the expression of neurotrophic factors - the growth factor of nerve tissue NGF and the neurotrophic factor of the brain BDNF, which, in turn, is a powerful mechanism for the restoration of nervous cells in the structures of the hippocampus.

It has been established that such a mechanism of action can accelerate and improve the quality of convalescence after neurodegenerative conditions [13].

The data presented on the ability of AMPA receptor modulators to enhance the expression of growth factors are also of interest in the possibility of their use in the treatment of a number of CNS diseases.

It is known that the expression of BDNF can affect the monoaminergic systems of the brain, the functioning of which is closely related to the pathogenesis of depressive conditions, on the one hand, and the central mechanism of action of antidepressants and other psychotropic drugs with analgesic activity, on the other.

Along with an activating effect on the expression of growth factors, substances that positively modulate AMPA receptors can exhibit their own antidepressant-like effect and enhance the effect of reference antidepressants [15], which is further evidence of the prospects for studying this group of drugs.

A patent study was carried out in relation to drugs based on tricyclic derivatives of N, N'-substituted 3,7-diazabicyclo [3.3.1]nonanes for the treatment of neurodegenerative pathologies.

The main objective of the patent research was to update both the prior and current state of the art.

Possibility of comparing the innovative development «drug based on 3,7-diazabicyclo [3.3.1]nonane derivatives for restoration of motor and cognitive functions after brain damage» with products already existing on the market or presented in patent documents.

To optimize the research, specialized databases were selected, the content of which can reveal the aspects indicated above.

In order to assess the patent landscape as a whole, general search parameter were set:

- A drug for the treatment of neurodegenerative pathologies
- Positive modulation of AMPA receptors
- PAM (Positive allosteric modulator) AMPA receptor
- Compound / composition for treatment neurodegenerative pathologies

This allowed us to assess the coverage of the area of interest as a whole. Also, a wide list of patents and applications in which the above terms are mentioned, made it possible to carry out a relative filtering by the frequency of references in the countries and applicant firms.

After that, a search process was launched focused on “a drug based on tricyclic derivatives of N,N'-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes for the treatment of neurodegenerative pathologies.”

The following query options were considered. Both independently and in combination with classes:

- tricyclic derivatives of N, N'-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes;
- drugs obtained on the basis of tricyclic derivatives of N, N'-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes;
- technology for obtaining compounds, compositions based on tricyclic derivatives of N, N'-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes;

Any possible chemical modifications of the medicinal product, derivatives, intermediates and forms were considered with-

out fail. All possible variants of pharmaceutical compositions and technologies for producing drugs aimed at treating neurodegenerative pathologies were considered in the same vein. In particular, a separate unit was the search for all existing or potential PAM AMPA receptors. In this block, the following keywords were highlighted:

- positive allosteric modulators;
- modulators of AMPA receptors;
- AMPA synaptic response;
- enhancing the synaptic response of AMPA receptors;
- pharmaceutical compositions, as AMPA modulators;
- compounds which enhance AMPA receptor activity;
- positive AMPA receptor modulation;
- methods and compositions for treatment neurodegenerative diseases;
- enhancing glutamatergic synaptic responses.

To refine the search and narrowing in some areas, filters were used for the following classes. The general indexes are presented without partial variations, which, depending on the situation, could contain up to ten classes with the «OR» parameter: The patent search was carried out in accordance with the Regulation. Justification of the search regulations: depth of 20 years.

Thus, about 500 patents and applications were analyzed. Some of the documents were abstracts, since the description and formula were written in a foreign language (Chinese, Japanese, and the like), most of them were full-text versions of patents. After filtration, 81 patents were selected.

A significant amount of information is presented in the USA and France. In particular, Cortex Pharm, Lilly Eli Co, Servier Lab made a special emphasis on AMPA receptors and modulation.

In the Russian Federation there are 6 patents from the selected documents, all of them refer to derivative compounds acting as the PAM AMPA receptor.

During the patent search, it was confirmed that there are no foreign and Russian objects of technology similar to the technologies under development in the world, no applications have been registered in which the prospects for the potential use of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives and drugs based on them were considered.

It is assumed that the developed drug will have an action capable of accelerating and enhancing the effects of rehabilitation measures, including restoration of skills, working memory and attention.

Conclusion. An innovative drug based on 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives provides long-term activation of AMPA receptors and the production of neurotrophic factors, which makes it possible to use it for the treatment of cognitive impairments and rehabilitation of patients after acute cerebral hypoxia, has unique properties due to the rigidity of the framework, the required geometric parameters, and the strict orientation of substituents at nitrogen atoms in parallel planes.

The use of its structure is very promising for the search, optimization, and synthesis on its basis of compounds potentially possessing a wide spectrum of pharmacological action.

The discovery of the ability of positive allosteric AMPA receptor modulators to induce the expression of neurotrophic factors BDNF and NGF, triggering the mechanisms responsible for the survival of existing functioning neurons, as well as growth and differentiation, the formation of new synapses makes the development of new drugs based on tricyclic derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane is especially promising for use in the later stages of post-stroke rehabilitation.

In the course of the patent search, it was confirmed that there are no foreign and Russian objects of technology similar to the technologies under development in the world, no applications have been registered in which the prospects for the potential use of derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane as a pharmacologically active pharmaceutical substance or in the composition of dosage forms. Also, no applications were found that reflected the possibility of using tricyclic derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane for restoring motor and cognitive functions after brain damage. The data obtained indicate the relevance of the chosen research path and the high competitiveness of the proposed drug.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the leading researcher of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis of the Research Laboratory of Medicinal Chemistry of Moscow State University, Candidate of Chemical Sciences Vladimir Aleksandrovich Palyulin, Senior Researcher of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis of the Research Laboratory of Medicinal Chemistry, Moscow State University, Candidate of Chemical Sciences Lavrov Mstislav Igorevich and Zapolovich Maksim Eduardovich for the assistance provided during this study.

REFERENCES

1. Zaharov V.V. Glutamatergicheskaja terapija v vosstanovitel'nom periode posle ishemičeskogo insul'ta / V.V. Zaharov // *Jeftektivnaja farmakoterapija*. - 2016.-№ 42.- S.6-14. Novel nicotinic acetylcholine receptor agonists containing carbonyl moiety as a hydrogen bond acceptor / A.A. Mazurov [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2016. - Vol. 23. - P. 3927-3934.
2. Novel nicotinic acetylcholine receptor agonists containing carbonyl moiety as a hydrogen bond acceptor / A.A. Mazurov [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2016. - Vol. 23. - P. 3927-3934.
3. Ward, S. Challenges for and current status of research into positive modulators of AMPA receptors: a review /S. Ward, B.Bax, M.Harries// *British Journal of Pharmacology*.-2010. - Vol.160. - P.181-190.
4. Ahmed H. Ahmed, Robert E. Oswald. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic Acid (AMPA) Receptors// *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2010.-Vol. 53 (5), -P. 2197-2203.
5. Lauterbom J.C, Lynch G., Vanderklish P., Arai A., Gall CM. J. *Neurosci.* -2015 20(1), - P.8-21.
6. Pyatigorskaya N.V., Brkich G.E., Lavrov M.I., Palyulin V.A., Aladysheva Z.I. New AMPA receptor positive modulators for rehabilitation of patients after cerebral accidents. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2018; 10: 1103-1106.
7. Ward, S. Challenges for and current status of research into positive modulators of AMPA receptors: a review /S. Ward, B.Bax, M.Harries// *British Journal of Pharmacology*.-2010. - Vol.160. - P.181-190.
8. Neurotrophic and metabotropic potential of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Linking cardiometabolic and neuropsychiatric diseases / S.Yanev [et al.] // *World J Pharmacol.* - 2013. - Vol. 2. - №4. - P.92-99.
9. Lavrov, M.I. Design and research of new modulators of AMPA receptors: dis. ... Cand. chem. Sciences: 02.00.03, 02.00.16 / Mstislav Igorevich Lavrov; scientific. leaders N.S. Zefirov, V.A. Palyulin. - Moscow, 2011.- S. 150-165.
10. Tricyclic derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes, potentially possessing pharmacological activity, pharmaceutical compositions based on them and the method of their use: RF patent No. RU 2480470 C2 / Authors: Zefirov NS, Palyulin VA Lavrov M.I., Zapolsky M.E. - Publ. 04/27/2013 Bul. No. 12.
11. Ward, S. Challenges for and current status of research into positive modulators of AMPA receptors: a review /S. Ward, B.Bax, M.Harries// *British Journal of Pharmacology*.-2010. - Vol.160. - P.181-190.
12. Lavrov, M.I., Karlov, D.S., Voronina, T.A. et al. Novel Positive Allosteric Modulators of AMPA Receptors Based on 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane Scaffold. *Mol Neurobiol* 57, P. 191-199 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01768-6>
13. Karlov DS, Lavrov MI, Palyulin VA, Zefirov NS (2018) MMGBSA and MM-PBSA performance in activity evaluation of AMPA receptor positive allosteric modulators. *J Biomol Struct Dyn* 36(10). P-2508-2516. <https://doi.org/10.1080/07391102.2017>.
14. Neurotrophic and metabotropic potential of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Linking cardiometabolic and neuropsychiatric diseases / S.Yanev [et al.] // *World J Pharmacol.* - 2013. - Vol. 2. - №4. - P.92-99.
15. Lavrov, M.I. Novel positive allosteric modulator of AMPA-receptors based on tricyclic scaffold / M.I. Lavrov, D.S. Karlov, V.A. Palyulin, V.V. Grigoriev, V.L. Zamoyski, G.E. Brkich, et al. // *Mendeleev Communications*. - 2018. - Vol. 28. - Issue 3. - P.311-313.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE PROPERTIES OF NEW PAM AMPA RECEPTORS BASED ON 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE FRAME

Brkich G., Pyatigorskaya N.

Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

The development study was a continuation research of the action mechanism of the developed innovative pharmaceutical substance based on the 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative, which belongs to the class of AMPA receptor modulators. A significant amount of data has been accumulated on the pharmacology and mechanism of action of glutamate receptors, which are widely represented in the central nervous system of animals and humans. AMPA receptors are ionotropic and, along with receptors of other subtypes, are involved in glutamate-mediated excitatory signaling. Several subunits (GluRA1-GluRA4) are distinguished in the structure of the AMPA receptor, which exhibit different sensitivity to receptor ligands. Modulators of AMPA receptors exhibiting pharmacological activity were studied: derivatives of pyrrolidinones, benzothiadiazine dioxides, benzylpiperidines and biarylpropylsulfonamides.

The aim of this study was to analyze the therapeutic potential of the mechanism of action of new positive allosteric modulators of AMPA receptors based on the derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane framework.

Based on the analysis of the spatial structure of the AMPA receptor, its complexes with the known PAM AMPA, and the results of their molecular docking, it was shown that compounds based on the tricyclic derivative 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane bind to AMPA receptors at a fundamentally different location than ampakins from other known PAM AMPA groups. These

compounds have the ability to facilitate AMPA-mediated glutamatergic neurotransmission to the central nervous system. According to the analyzed studies, AMPA receptor modulators are able to accelerate the period of convalescence after neurodegenerative states, exhibit an antidepressant effect, and have neuroprotective properties.

The discovery of the ability of positive allosteric modulators of the AMPA receptor to induce the expression of neurotrophic factors BDNF and NGF, triggering the mechanisms responsible for the survival of existing functioning neurons, as well as growth and differentiation, the formation of new synapses makes the development of new drugs based on tricyclic derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane is especially promising for use in the later stages of post-stroke rehabilitation.

Keywords: AMPA receptors, derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1] nonane, brain neurotrophic factor, positive allosteric modulator, rehabilitation of patients after brain damage.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ СВОЙСТВ НОВЫХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ АМРА РЕЦЕПТОРОВ НА ОСНОВЕ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1] НОНАНОВОГО КАРКАСА

Бркич Г.Э., Пятигорская Н.В.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Работа является продолжением исследования по изучению механизма действия разработанной инновационной фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана, относящейся к классу модуляторов АМРА рецепторов. Накоплено значительное количество данных о фармакологии и механизме действия глутаматных рецепторов, широко представленных в центральной нервной системе животных и человека. АМРА рецепторы являются ионотропными и наряду с рецепторами других подтипов принимают участие в опосредуемой глутаматом передаче возбуждающих сигналов. В структуре АМРА рецептора выделяют несколько субъединиц (GluR1-GluR4), проявляющих различную чувствительность к рецепторным лигандам. Изучены модуляторы АМРА рецепторов, проявляющие фармакологическую активность: производные пирролидинонов, бензотиадиазиндиоксиды, бензилпиперидины и биарил-пирилсульфонамиды.

Цель исследования - анализ терапевтического потенциала механизма действия новых положительных аллостерических модуляторов АМРА рецепторов на основе производного 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана каркаса.

На основе анализа пространственной структуры АМРА рецептора, его комплексов с известными ПАМ АМРА и результатов их молекулярного докинга показано, что соединения на основе трициклического производного 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана связываются с АМРА рецепторами в принципиально ином месте, чем ампакины из других известных групп ПАМ АМРА. Данные соединения обладают способностью облегчать опосредуемую АМРА рецепторами глутаматергическую нейротрансмиссию в центральную нервную систему. Согласно проанализированным исследованиям, модуляторы АМРА рецепторов способны ускорить период реконвалесценции после нейродегенеративных со-

стояний, проявляют антидепрессантное действие, обладают нейротропными свойствами.

Открытие способности положительных аллостерических модуляторов АМРА рецептора вызывать экспрессию нейротрофических факторов BDNF и NGF, запускающих механизмы, отвечающие за выживание существующих функционирующих нейронов, а также рост и дифференцировку, формирование новых синапсов, делает разработку новых лекарственных средств на основе трициклических производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана для применения на поздних стадиях постинсультной реабилитации особенно перспективной.

რეზიუმე

ახალი PAM AMPA რეცეპტორების თვისებების ანალიზი 3,7-დიაზაბიციკლო[3.3.1]ნონანური კარკასის საფუძველზე

გ. ბრკიჩი, ნ.პიატიგორსკაია

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

კვლევა წარმოადგენს 3,7-დიაზაბიციკლო[3.3.1]ნონანის წარმოებულის საფუძველზე შემუშავებული ინოვაციური ფარმაცევტული სუბსტანციის მოქმედების მექანიზმის შესწავლის გაგრძელებას, რომელიც АМРА რეცეპტორების მოდულატორების კლასს მიეკუთვნება. დაგროვილია მნიშვნელოვანი მონაცემები ადამიანისა და ცხოველების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში არსებული გლუტამატის რეცეპტორების ფარმაკოლოგისა და მოქმედების მექანიზმის შესახებ.

АМРА რეცეპტორები იონოტროპული არიან და, სხვა ქვეტიპების რეცეპტორებთან ერთად, მონაწილეობენ გლუტამატით გაშუალდებული აგზნებადი სიგნალების გადაცემაში. АМРА რეცეპტორის სტრუქტურაში რამდენიმე სუბერთეულს (GluR1-GluR4) გამოყოფენ, რომელნიც განსხვავებულ მგრძობელობას ავლენენ რეცეპტორული ლიგანდების მიმართ. შესწავლილია АМРА რეცეპტორების მოდულატორები, რომელთაც ფარმაკოლოგიური აქტივობა აქვთ: პიროლიდინების წარმოებულები, ბენზოთიადიოქსინდიოქსიდები, ბენზილპიპერიდინები და ბიარილპიროლიდინული ფონამიდები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა АМРА რეცეპტორების ახალი ადგილით ალოსტერული მოდულატორების თერაპიული პოტენციალის ანალიზი 3,7-დიაზაბიციკლო[3.3.1]ნონანური კარკასის საფუძველზე.

АМРА რეცეპტორების, PAM AMPA-თან მისი ცნობილი კომპლექსების სივრცითი სტრუქტურის ანალიზის და მათი მოლეკულური დოკინგის საფუძველზე ნაჩვენებია, რომ ნაერთები 3,7-დიაზაბიციკლო[3.3.1]ნონანის ტრიციკლური წარმოებულების საფუძველზე АМРА რეცეპტორებს უკავშირდება პრინციპულად სხვა ადგილზე, ვიდრე ამპაკინები PAM AMPA-ის სხვა ცნობილი ჯგუფებიდან. ამ ნაერთებს აქვს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში АМРА-რეცეპტორების მონაწილეობით განხორციელებული გლუტამატერგული ნეიროგადაცემის გაადვილების უნარი. კვლევის ანალიზის თანახმად, АМРА-რეცეპტორების მოდულატორებს ძალუძს რეკონვალესცენციის პერიოდის დაჩქარება ნეიროდეგენერაციული მდგომარეობების

შემდეგ, აქვს ანტიდეპრესანტული მოქმედება და ნეიროპროტექტორული თვისებები.

AMPA რეცეპტორების დადებითი ალოსტერული მოდულატორების თვისება, გამოიწვიოს მოფუნქციონირე ნეირონების გადარჩენა პასუხისმგებელი ნეიროტროფიკული BDNF და NGF ფაქტორების ექსპრესია,

ასევე, ახალი სინაპსების წარმოქმნა, ზრდა და დიფერენცირება განსაზღვრავს 3,7-დიაზაბიციკლო[3.3.1] ნონანის ტრიციკლური წარმოებულების საფუძველზე ახალი სამკურნალო საშუალებების შემუშავების განსაკუთრებულ პერსპექტივობას პოსტინსულტური რეაბილიტაციის გვიან სტადიებზე გამოყენებისათვის.

ОБЩЕСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КАК СРЕДСТВО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ

¹Крупнова Л.В., ²Антонова Е.Р., ³Кохан В.П., ⁴Спивак И.В., ⁵Крикун В.Б.

¹Международный экономико-гуманитарный университет им. академика С. Демьянчука, Ровно;

²Национальная академия государственного управления при Президенте Украины, Киев;

³Научно-исследовательский институт правового обеспечения инновационного развития

Национальной академии правовых наук Украины, Харьков;

⁴Национальный технический университет Украины "Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского";

⁵Университет государственной фискальной службы Украины, Ирпень, Украина

Согласно ст. 3 Конституции Украины жизнь и здоровье человека признаются наивысшей социальной ценностью; каждый имеет право на охрану здоровья, медицинскую помощь и медицинское страхование (ст. 49 Конституции) [4]. Украинское законодательство всем гражданам гарантирует реализацию их прав в сфере здравоохранения путем осуществления общественного контроля (надзора) в сфере здравоохранения - п. г ст. 7 Основ законодательства Украины о здравоохранении [6].

Известно, что наличие общественного контроля в любой сфере деятельности органов государственной власти – это проявление гражданского общества. Наличие соответствующих органов общественного контроля (независимых от государственных) является проявлением построения демократического государства, в котором груз контроля сбалансировано распределяется между государственными и общественными органами. Поэтому общественный контроль позволяет избежать государственного влияния на принятие решений и избежать коррупционную составляющую.

В зарубежных странах существуют различные способы обеспечения доступности медицинской помощи, механизмы использования финансовых ресурсов, государственного регулирования и контроля за качеством оказываемых медицинских услуг. При этом врачебная деятельность контролируется не только государством и его органами, но и различными независимыми друг от друга профессиональными ассоциациями и неправительственными организациями, медицинскими центрами, страховыми компаниями и иными объединениями граждан [16]. Например, в США наряду с правительством США и Штатов, федеральным центром Medicaid Service, страховыми компаниями, профессиональными ассоциациями контроль в сфере здравоохранения осуществляют: Американская академия семейных врачей, которая отвечает за определение политики семейной практики, имеет решающий голос при обсуждении вопросов охраны здоровья на всех уровнях исполнительной власти, выступает представителем интересов семейных врачей и осуществляет контроль за их образованием; Американский

комитет по семейной практике отвечает за официальную сертификацию семейных врачей; Комиссия по проверке подготовки ординаторов в области семейной практики при Совете аккредитации выпускников медицинских учреждений здравоохранения контролирует последипломное образование специалистов по семейной медицине [2].

В процессе реализации медицинской реформы в Украине в системе управления здравоохранением наибольшую актуальность приобретает контроль со стороны общественности и медицинского сообщества. Однако его ограниченный характер по сей день не позволяет считать общественность эффективным субъектом властных полномочий в сфере здравоохранения [15].

В Украине система общественного контроля в государстве впервые введена в Концепции содействия органами исполнительной власти развитию гражданского общества, действовавшей с 2007 по 2012 гг. [14]. Последующая реализация Концепции дала возможность сформировать систему существующего в Украине общественного контроля в различных сферах жизнедеятельности. Несмотря на имеющиеся недостатки этого вида контроля (отсутствие принуждения по исполнению решений органов общественного контроля, несистемность проверок), в современных европейских странах он обеспечивает прозрачность правоотношений между государством и обществом. Благодаря происходящей в Украине медицинской реформе, общественный контроль появился в системе органов государственной власти по управлению здравоохранением и в отечественных учреждениях здравоохранения.

Целью исследования является раскрыть сущность и особенности общественного контроля как средства обеспечения реализации права на охрану здоровья.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи: рассмотреть контроль как неотъемлемую составляющую права человека на охрану здоровья и гарантию соблюдения его прав как пациента, охарактеризовать субъекты (органы) осуществления общественного контроля в сфере здравоохранения и проанализировать их полномочия.

Материал и методы. Материалом исследования явились научные труды украинских ученых, аналитические материалы, политико-правовая публицистика, Интернет-ресурсы и украинское законодательство, регулирующее деятельность по осуществлению общественного контроля (надзора) в сфере здравоохранения.

В процессе исследования авторами использовались общенаучные и специальные методы научного познания. Среди общенаучных методов применялись системный, структурно-функциональный и сравнительный, которые позволяют выяснить современное состояние контрольной деятельности общественности в рассматриваемой сфере, выявить основные проблемы осуществления общественного контроля (надзора) в сфере здравоохранения и определить перспективы их научно-практического разрешения. В качестве специально-юридических методов использовались формально-юридический для комплексной характеристики законодательства Украины относительно участия общественности в сфере здравоохранения, метод изучения юридической практики для обобщения правоприменительной практики, сравнительно-правовой метод для анализа полномочий различных органов, осуществляемых общественный контроль (надзор) в сфере здравоохранения.

Результаты и их обсуждение. Одной из значимых составляющих трансформации системы здравоохранения является оптимизация процесса контроля не только за деятельностью учреждений здравоохранения, но и за процессами, которые происходят внутри этой системы. Необходимость в этом остро ощущается на фоне возрастающего недовольства населения Украины качеством получаемого медицинского обслуживания, от которого зависит и качество жизни населения страны.

Согласно п. 4 Порядка контроля качества медицинской помощи, утвержденного Приказом Министерства здравоохранения Украины (далее – МОЗ Украины), контроль качества оказания медицинской помощи осуществляется прежде всего путем применения методов внешнего и внутреннего контроля качества медицинской помощи [7]. При этом одним из видов внешнего контроля в сфере здравоохранения является общественный контроль. Общественный контроль, наряду с общественными слушаниями, информированием, проведением общественной экспертизы, является основной формой участия общественности в сфере здравоохранения, с помощью которого оценивается деятельность учреждений здравоохранения по оказанию медицинских и фармацевтических услуг населению. Нередки случаи, когда органы общественного контроля обнаруживают нарушение прозрачности закупки лекарственных средств, медицинских изделий и вспомогательных средств к ним. В таком случае органы государственной власти обязаны осуществлять определенные действия по прекращению выявленного правонарушения. Характерной чертой этого контроля является осуществление этого контроля именно потребителями медицинских и фармацевтических услуг, т.е. гражданами и их объединениями, которые не подчинены органам власти. Поэтому такой контроль, несмотря на его консультативный характер, считается беспристрастным и наиболее эффективным.

Общественный контроль осуществляют субъекты, не наделенные властными полномочиями, но имеющие право участвовать в правоотношениях по контролю в медицинской сфере. Таковыми являются Общественный совет при МОЗ Украины, организации, осуществляющие професси-

ональное самоуправление в сфере здравоохранения, общественные объединения, деятельность которых направлена на защиту прав в сфере здравоохранения, иностранные неправительственные организации. Однако в результате проведения медицинской реформы в Украине появились новые субъекты правоотношений в сфере управления здравоохранением, отнесенные к субъектам общественного контроля: наблюдательные и попечительские советы при учреждениях здравоохранения [6], а также Совет общественного контроля при Национальной службе здоровья Украины (НСЗУ) [1]. Поэтому их правовой статус требует своего исследования.

В системе субъектов правоотношений, не наделенных властными полномочиями, необходимо выделить наблюдательные советы учреждения здравоохранения. Порядок формирования наблюдательного совета учреждения здравоохранения определен в постановлении Кабинета Министров Украины «О наблюдательном совете учреждения здравоохранения и внесении изменений в Типовую форму контракта с руководителем государственного, коммунального учреждения здравоохранения» (далее – Постановление № 1077), в котором «определен механизм образования наблюдательного совета учреждения здравоохранения как надзорного органа учреждения здравоохранения государственной или коммунальной формы собственности, который оказывает медицинскую помощь вторичного и/или третичного уровня, с которым главным распорядителем бюджетных средств заключен договор о медицинском обслуживании населения» [13]. Наблюдательные советы могут образовываться в государственных, коммунальных и частных заведениях. Правовое положение наблюдательного совета в частных заведениях определяется в уставах и положениях о наблюдательном совете. В государственных и коммунальных учреждениях этот орган создается в соответствии с Постановлением № 1077.

Полномочия наблюдательного совета учреждения здравоохранения закреплены в пп. 5 и 6 Типового Положения о наблюдательном совете учреждения здравоохранения. Среди них выделяются: 1) организационные (формирование совета, проведение заседания, отчеты совета) 2) контрольные (рассмотрение вопроса о результатах финансово-хозяйственной деятельности учреждения здравоохранения, информирование владельца заведения здравоохранения (уполномоченного им органа) о недостатках деятельности такого заведения); 3) оптимизационные (по оптимизации работы учреждения здравоохранения. Правами наблюдательного совета являются: «получение доступа его членов в соответствии с требованиями законодательства к информации и материалам, необходимым для рассмотрения вопросов, относящихся к его компетенции, в течение пяти рабочих дней с даты направления письменного запроса председателя наблюдательного совета на имя руководителя учреждения здравоохранения; привлечение экспертов к проведению анализа отдельных вопросов деятельности учреждения здравоохранения с учетом требований законодательства относительно информации с ограниченным доступом» [13]. Анализируя полномочия наблюдательного совета, следует утверждать, что наблюдательный совет выступает уполномоченным субъектом в правоотношениях, а обязывающим субъектом выступает руководитель учреждения здравоохранения, эксперты, которые обязаны дать ответы на вопросы, возникающие у членов совета. Такое содержание правоотношений в сфере здравоохранения с участием наблюдательного совета указывает на императивный принцип их построения [3].

К полномочиям наблюдательного совета относятся: формирование предложений по развитию учреждения здравоохранения и закупки медицинского оборудования, контроль за качеством медицинского обслуживания населения, рассмотрение вопросов финансово-хозяйственной деятельности учреждения. Однако основные полномочия наблюдательного совета направлены на осуществление контроля за соблюдением законодательства в учреждении здравоохранения. При этом все решения наблюдательного совета обязательно доводятся до сведения владельца учреждения здравоохранения и публикуются на официальном сайте учреждения [13].

Как предусмотрено в п. 6 «Порядка образования наблюдательного совета учреждения здравоохранения», член этого совета должен соответствовать таким требованиям, как безупречная деловая репутация, наличие профессиональных знаний, высшего образования, опыта работы в сфере здравоохранения, в частности защиты прав пациентов, отсутствие непогашенной судимости. Следующим требованием к члену наблюдательного совета является отсутствие реального или потенциального конфликта интересов, который может повлиять на объективность и беспристрастность принятия решений наблюдательным советом, в частности отсутствие трудовых отношений с учреждением здравоохранения [11]. Следовательно, формирование наблюдательного совета характеризуется особыми требованиями как к количеству лиц, которые могут войти в его состав, так и к профессиональным, деловым и моральным качествам таких граждан [5].

На уровне органов центральной исполнительной власти и управления здравоохранения общественный контроль осуществляется Советом общественного контроля НСЗУ. Правовые основы создания и работы общественного совета при НСЗУ закреплены в Законе Украины «О государственных гарантиях медицинского обслуживания населения» [8] и постановлении Кабинета Министров Украины «Некоторые вопросы Совета общественного контроля при Национальной службе здоровья» [1]. В соответствии со ст. 7 указанного Закона Совет общественного контроля образуется с целью обеспечения прозрачности и установления общественного контроля за деятельностью НСЗУ. Поэтому уполномоченным органом, за которым осуществляется общественный контроль, является НСЗУ. Особенность этого Совета заключается в том, что он заменяет государственный контроль, разоблачающий коррупционные схемы, в которых могут принимать участие различные государственные органы. Следовательно, Совет НСЗУ можно охарактеризовать как орган общественного контроля.

Основным направлением деятельности этого совета является контроль за соблюдением законодательства в работе НСЗУ, основным направлением контроля – расходование средств государственного бюджета, распорядителем которых является НСЗУ. Основными задачами Совета являются: 1) осуществление общественного контроля за деятельностью НСЗУ; 2) содействие взаимодействию НСЗУ с общественными объединениями, другими институтами гражданского общества в сфере медицинского обслуживания населения; 3) обеспечение прозрачности деятельности НСЗУ; 4) информирование НСЗУ об общественном мнении по формированию и реализации государственной политики в сфере государственных финансовых гарантий медицинского обслуживания населения и о программе государственных гарантий медицинского обслуживания населения.

Для реализации этих задач Совет осуществляет взаи-

модействие с общественностью, средствами массовой информации, международными организациями. Это взаимодействие возможно благодаря публичности выполнения поставленных задач, широкому распространению информации о деятельности НСЗУ, проведению общественной экспертизы решений и деятельности НСЗУ, осуществлению общественного контроля за расходованием средств государственного бюджета, распорядителем которых является НСЗУ [1,10].

Указанный совет заслушивает информацию о деятельности, выполнении задач НСЗУ, рассматривает отчеты этой службы и утверждает по ним свое заключение, а также имеет другие права, предусмотренные в Положении о нём [8]. Анализируя полномочия Совета, можно утверждать, что они направлены на проведение и реализацию общественного контроля. Повлиять на деятельность государственных органов этот орган общественного контроля может только путем публичного обсуждения проблемных вопросов, выявленных в деятельности НСЗУ, и проведения общественной экспертизы. Положительные аспекты общественного контроля нивелируются наличием антагонизма в правоотношениях между НСЗУ и Советом общественного контроля при НСЗУ, поскольку Совет не имеет полномочий по прекращению деятельности НСЗУ или же привлечению его должностных лиц к ответственности, а у НСЗУ нет корреспондирующей юридической обязанности каким-либо образом реагировать на оценку его деятельности [3].

Совет НСЗУ проводит свою работу в форме заседаний. В них принимают участие члены Совета, которые открыто голосуют по всем вопросам. Любое решение оформляется протоколом. Следует обратить внимание, что отсутствие других форм оформления решений Совета вполне соответствует содержанию общественного контроля, заключающемуся в предоставлении рекомендаций и информировании общественности. В этом и проявляется основное отличие общественного контроля от государственного, во время которого принимается обеспечиваемое государственным принуждением решение. Общественный контроль НСЗУ не может заставить государственный уполномоченный орган к определенным действиям.

Согласно п. 7 «Положения о Совете общественного контроля при НСЗУ», членом Совета может быть лицо, выдвигаемое соответствующей общественной организацией, «... уставная деятельность которых связана с удовлетворением и защитой прав и свобод пациентов, содействием развитию медицины, предоставлением медицинских услуг, обращением лекарственных средств и другими общественными отношениями по оказанию медицинских услуг». Следовательно, самостоятельного выдвижения в этот орган не предусмотрено [10]. Члены Совета общественного контроля при НСЗУ работают на безвозмездной основе на общественных началах. Однако отсутствие оплаты труда членам общественного контроля следует рассматривать как аспект угрозы прозрачности этого органа, поскольку одним из направлений борьбы с коррупцией является повышение заработной платы работникам министерств и других центральных органов. Поэтому вопрос безвозмездного труда работников общественного контроля считается одним из перспективных для обсуждения в рамках исследования общественного контроля.

Кроме субъектов общественного контроля в учреждении здравоохранения может создаваться Попечительский совет при учреждении здравоохранения (далее – Попечительский

совет). Такой совет является консультативно-совещательным органом, созданным с целью осуществления общественного контроля (надзора) за учреждением здравоохранения. Он осуществляет свою деятельность в соответствии с приказом МОЗ Украины «Об утверждении Примерного положения о попечительском совете при учреждении здравоохранения» [12]. Поскольку положение является примерным, оно имеет исключительно рекомендательный характер. При необходимости на попечительский совет могут быть возложены и другие функции, в пределах не запрещенных законом.

В состав Попечительского совета (с их согласия) могут включаться благотворители, представители общественности и общественных объединений, благотворительных, религиозных организаций, органов местного самоуправления, СМИ, волонтеры. Образуется Попечительский совет на основании решения (приказа) руководителя учреждения здравоохранения в количестве пятнадцати членов сроком на три года. Кандидатуры в состав Попечительского совета имеют право предлагать работники учреждения здравоохранения, руководитель учреждения здравоохранения, действующие члены Попечительского совета (при наличии), общественные объединения и организации, а также другие субъекты, предусмотренные в п. 4 раздела III "Примерного положения о попечительском совете при учреждении здравоохранения" [12].

Попечительский совет – это совещательный орган, который сочетает в себе консультативные, наблюдательные, представительские функции, помогает воплотить на практике приоритеты и ожидания общества. Попечительский совет – это коммуникация с внешним миром и возможность привлечения дополнительных ресурсов (не только материальных). На него возлагаются следующие задачи: способствовать деятельности учреждения здравоохранения, участвовать в планировании деятельности учреждения, привлекать благотворительные средства, осуществлять общественный надзор за средствами благотворительной помощи и другие, предусмотренные в п. 1 раздела II Положения. В условиях реформы на первый план выходит возможность и желание участников поделиться своим опытом – в управлении, принятии бизнес-решений, построении команды в маркетинге, развитии сервиса. Анализируя задачи попечительского и наблюдательного советов, можно сделать вывод, что попечительский совет осуществляет деятельность в направлении привлечения благотворительных взносов в учреждения здравоохранения, в то время как наблюдательный совет направляет свою деятельность на реализацию общественного контроля.

Общественный совет при МОЗ Украины формируется из представителей общественных организаций и влияет на состояние дел в сфере здравоохранения через указанное министерство. Согласно п. 3 «Положения об общественном совете при МОЗ Украины», общественный совет проводит в соответствии с законодательством общественную экспертизу деятельности МОЗ Украины и общественную антикоррупционную экспертизу нормативно-правовых актов и проектов нормативно-правовых актов, разрабатываемых МОЗ Украины, осуществляет общественный контроль за учетом МОЗ Украины предложений и замечаний общественности. Общественный совет обеспечивает общественный контроль за соблюдением принципов законности, прав пациентов и медицинских работников, этических норм в деятельности органов и учреждений здравоохранения, предоставляет предложения по совершенствованию организации системы

здравоохранения [9]. Таким образом, деятельность общественного совета при МОЗ Украины направлена на осуществление контроля за соблюдением законодательства при принятии и реализации управленческих решений и правовых актов МОЗ Украины [5], а также на внесение предложений по принятию МОЗ Украины нормативно-правовых актов.

Выводы. С учетом изложенного, следует отметить, что одним из последствий проведения медицинской реформы в Украине является изменение содержания контроля за деятельностью учреждений здравоохранения, в частности усиление общественного контроля как гарантии соблюдения прав пациента.

Предложено общественный контроль в сфере здравоохранения рассматривать как деятельность отдельных граждан и общественных организаций по осуществлению контроля (надзора) за соблюдением законности в деятельности органов управления и учреждений здравоохранения, по разработке предложений по улучшению оказания населению медицинских услуг. При этом общественность в сфере здравоохранения наделена преимущественно консультативно-совещательными и представительскими функциями.

Авторами статьи указано, что к органам общественного контроля в сфере здравоохранения относятся общественный совет при МОЗ Украины, Совет общественного контроля при НСЗУ, наблюдательные и попечительские советы при учреждениях здравоохранения. Особенность этих субъектов заключается в том, что они не выступают уполномоченными лицами, их деятельность построена на диспозитивном методе правового регулирования. Указанные органы являются дополнительными субъектами в правоотношениях по управлению здравоохранением, поскольку они выполняют функции поддержания прозрачности и качества предоставления медицинских услуг. Основным полномочием является осуществление контроля за соблюдением законодательства в деятельности определенного органа власти или учреждения здравоохранения. Деятельность субъектов, осуществляющих общественный контроль, носит организационный характер (осуществление контроля, надзора, мониторинг различных процессов здравоохранения, научное обеспечение функционирования этой отрасли, а также организация и проведение совещаний, обсуждений, круглых столов, конкурсов) и не приводит к юридически значимым последствиям, хотя и способствует реализации правовых форм обеспечения отношений в сфере здравоохранения.

Обосновано, что субъекты, осуществляющие общественный контроль, не имеют властных полномочий, но способствуют реализации гражданами их права на участие в управлении здравоохранением. Так, в случае обнаружения представителями общественности нарушений законодательства в деятельности учреждений здравоохранения или органов управления системой здравоохранения, соответствующие обращения направляются в правоохранительные органы. По результатам проверки информации, содержащейся в обращениях представителей общественности, регистрируются уголовные производства или составляются протоколы об административных нарушениях.

Сделан вывод, что общественные советы, профессиональные ассоциации или их объединения должны непосредственно участвовать в работе государственных комиссий по лицензированию, аккредитации и аттестации учреждений, заведений, предприятий медицинского, стоматологического, фармацевтического профиля независимо от формы их собственности, научной экспертизе новой медицинской тех-

ники и изделий медицинского и иного назначения, которые могут нанести вред здоровью населения, работе тендерных комиссий различных уровней, отстаивать свое мнение о результатах совместной работы и принятых решениях государственных комиссий, а при несогласии с этими решениями – обжаловать их в установленном законодательством порядке.

Подытоживая следует отметить, что благодаря общественному контролю в управлении сферой здравоохранения реализуются такие задачи, обеспечивающие его эффективность: 1) последовательность выполнения всех задач стратегии реформирования сферы здравоохранения в Украине; 2) соблюдение международных и отечественных стандартов, норм и правил в медицинской и фармацевтической отраслях; 3) своевременное выявление и минимизация технологических, финансовых и коммерческих рисков в управлении деятельностью субъектов оказания медицинских и фармацевтических услуг; 4) сохранение и рациональное использование ресурсов медицинских и фармацевтических учреждений; 5) обеспечение соблюдения работниками медицинских и фармацевтических учреждений норм и правил трудовой дисциплины.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деякі питання Ради громадського контролю при Національній службі здоров'я: постанова Кабінету Міністрів України від 28.03.2018 № 271. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/271-2018-%D0%BF#Text>
2. Дичко Г.О. Теоретико-правові засади медичного права в Україні в контексті правової глобалізації: дис. ... к.ю.н.: 12.00.01. Одеса. 2017. 286 с.
3. Книш С.В. Відносини у сфері охорони здоров'я в Україні: адміністративно-правовий аспект: монографія/ Київ: Освіта України, 2019. 443 с.
4. Конституція України: Закон України від 28.06.1996 № 254к/96-ВР. URL: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/254к/96-вр>
5. Муляр Г. В. Адміністративно-правове регулювання громадського контролю у сфері охорони здоров'я. *Наукові записки*. Серія: Право. Вип. 7. 2019. С. 69–74.
6. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 № 2801-XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
7. Порядок контролю якості медичної допомоги: Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 752. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1996-12#Text>
8. Про державні гарантії медичного обслуговування населення: Закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>
9. Про затвердження Положення про громадську раду при Міністерстві охорони здоров'я України: наказ МОЗ України від 16.01.2018 № 74. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministrymandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16012018--74-pro-zatverdzhennja-polozhennja-pro-gromadsku-radu-pri-ministerstvioroni-zdorovja-ukraini>
10. Про затвердження Положення про Раду громадського контролю при Національній службі здоров'я України: постанова Кабінету Міністрів України від 28.03.2018 № 271. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/271-2018-%D0%BF#Text>
11. Про затвердження Порядку утворення спостережної ради закладу охорони здоров'я: постанова Кабінету Міністрів

України від 27.12.2017 № 1077. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1077-2017-%D0%BF#Text>

12. Про затвердження Примірного положення про опікунську раду при закладі охорони здоров'я: наказ МОЗ України від 23.02.2014 № 517. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0517282-14#Text>

13. Про спостережну раду закладу охорони здоров'я та внесення змін до Типової форми контракту з керівником державного, комунального закладу охорони здоров'я: постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2017. № 1077. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0517282-14>

14. Про схвалення Концепції сприяння органами виконавчої влади розвитку громадянського суспільства: розпорядження Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 № 1035-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1035-2007-%D1%80>

15. Теремецкий В., Николаенко Т., Дидковская Г., Гмырин А., Шаповал Т. Контроль и надзор как средства предупреждения и выявления правонарушений в сфере здравоохранения в Украине. *Georgian Medical News*. 2021. № 1 (310). С. 192–199.

16. Vladislav I. Teremetskyi, Serhii V. Knysh, Vasyl M. Stratonov, Oleksandr M. Khrantsov, Mykola V. Stashchak. Organizational and Legal Determinants of Implementing International Experience in the Health Care Sector of Ukraine. *Wiadomości Lekarskie*. 2019, T. 72. № 4. P. 711–715

SUMMARY

PUBLIC CONTROL AS A MEAN OF ENSURING THE REALIZATION OF THE RIGHT TO HEALTH CARE

¹Krupnova L., ²Antonova O., ³Kokhan V., ⁴Spivak I., ⁵Krikun V.

¹*Criminal Law and Justice department of International Economics and Humanities University named after Academician Stepan Demianchuk*; ²*National Academy of Public Administration under the President of Ukraine, Kyiv*; ³*Scientific and Research Institute of Providing Legal Framework for the Innovative Development of National Academy of Law Sciences of Ukraine, Kharkiv*; ⁴*National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»*; ⁵*University of State Fiscal Service of Ukraine, Irpin, Ukraine*

The purpose of the article is to reveal the essence and specific features of public control as a mean of ensuring the realization of the right to health care, taking into account the existing scientific points of view and reasoning. The research materials were scientific works of Ukrainian scholars, analytical materials, political and legal opinion-based journalism, Internet resources and Ukrainian legislation regulating the activities of public control (supervision) in the health care sector. Generally scientific (systemic, structural and functional, comparative, etc.) and specially legal methods of scientific cognition (formal and legal, comparative and legal, method of studying legal practice, etc.) were used in the course of the study.

The author has provided characteristics of public control in the health care sector and has formulated own definition of such a control. The author has studied the powers of the subjects of public control in the health care sector, where control over the observance of legislation in the activities of a certain authority or health institution is the main one. It has been noted that the activities of subjects, exercising public control, have the orga-

nizational nature and do not lead to legally significant consequences, although they contribute to the implementation of legal forms of ensuring relations in the health care sector. It has been emphasized that the subjects, exercising public control, do not have authoritative powers, but contribute to the realization of civil right to participate in the healthcare management.

Keywords: health care sector, the right to health care, control in the health care sector, subjects of public control in the health care sector, powers.

РЕЗЮМЕ

ОБЩЕСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КАК СРЕДСТВО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ

¹Крупнова Л.В., ²Антонова Е.Р., ³Кохан В.П.,
⁴Спивак И.В., ⁵Крикун В.Б.

¹Международный экономико-гуманитарный университет им. акад. С. Демьянчука, Ровно; ²Национальная академия государственного управления при Президенте Украины, Киев; ³Научно-исследовательский институт правового обеспечения инновационного развития Национальной академии правовых наук Украины, Харьков; ⁴Национальный технический университет Украины "Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского"; ⁵Университет государственной фискальной службы Украины, Ирпень, Украина

Цель исследования - раскрыть сущность и особенности общественного контроля как средства обеспечения реализации права на охрану здоровья.

Материалом исследования явились научные труды украинских ученых, аналитические материалы, политико-правовая публицистика, Интернет-ресурсы и украинское законодательство, регулирующее деятельность по осуществлению общественного контроля (надзора) в сфере здравоохранения. В процессе исследования использованы общенаучные (системный, структурно-функциональный, сравнительный) и специально-юридические методы научного познания (формально-юридический, сравнительно-правовой, метод изучения юридической практики).

Представлена характеристика общественного контроля в сфере здравоохранения и сформулировано его авторское определение. Рассмотрены полномочия субъектов осуществления общественного контроля в сфере здравоохранения, основным из которых является осуществление контроля за соблюдением законодательства в деятельности определенного органа власти или учреждения здравоохранения. Указано, что деятельность субъектов, осуществляющих общественный контроль, носит организационный характер и не приводит к юридически значимым последствиям, хотя и способствует реализации правовых форм обеспечения отношений в сфере здравоохранения. Подчеркнуто, что субъекты, осуществляющие общественный контроль, не имеют властных полномо-

чий, однако способствуют реализации гражданами их права на участие в управлении здравоохранением.

რეზიუმე

საზოგადოებრივი კონტროლი, როგორც ჯანმრთელობის დაცვის უფლების რეალიზების უზრუნველყოფის საშუალება

¹ლ.კრუპნოვა, ²ე.ანტონოვა, ³ვ.კოხანი, ⁴ი.სპივაკი, ⁵ვ.კრიკუნი

¹აკად. სდემიანჩუკის სახ. საერთაშორისო ეკონომიკო-გუმანიტარული უნივერსიტეტი, როვნი; ²უკრაინის პრეზიდენტთან არსებული სახელმწიფო მართვის ეროვნული აკადემია, კიევი; ³უკრაინის ეროვნული სამართლებრივი მეცნიერების აკადემიის ინოვაციური განვითარების სამართლებრივი უზრუნველყოფის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ხარკოვი; ⁴უკრაინის ეროვნული ტექნიკური უნივერსიტეტი " კიევის ი.სიკორსკის სახ. პოლიტექნიკური ინსტიტუტი"; ⁵უკრაინის სახელმწიფო ფისკალური სამსახურის უნივერსიტეტი, ირპენი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენს საზოგადოებრივი კონტროლის, როგორც ჯანმრთელობის დაცვის უფლების რეალიზების უზრუნველყოფის საშუალების არსის და თავისებურებების ანალიზი.

კვლევის მასალას წარმოადგენდა უკრაინელი მეცნიერების სამეცნიერო ნაშრომები, ანალიტიკური მასალები, პოლიტიკურ-სამართლებრივი პუბლიცისტიკა, ინტერნეტ-რესურსები და უკრაინის კანონმდებლობა, რომელიც არეგულირებს საზოგადოებრივ კონტროლს (ზედამხედველობას) ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში. გამოყენებულია ზოგადი სამეცნიერო (სისტემური, სტრუქტურულ-ფუნქციური, შედარებითი) და სამეცნიერო შემეცნების სპეციალური-იურიდიული მეთოდები (ფორმალურ-იურიდიული, შედარებით-სამართლებრივი, იურიდიული პრაქტიკის შესწავლის მეთოდი).

დახასიათებულია საზოგადოებრივი კონტროლი ჯანდაცვის სფეროში და ფორმულირებულია მისი საავტორო განსაზღვრება. განხილულია ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში საზოგადოებრივი კონტროლის სუბიექტების უფლებამოსილებანი, რომელთაგან ძირითადია კონტროლის განხორციელება კანონმდებლობის დაცვაზე ხელისუფლების განსაზღვრული ორგანოს ან ჯანდაცვის დაწესებულების საქმიანობაში. ნაჩვენებია, რომ საზოგადოებრივი კონტროლის განმახორციელებელი სუბიექტების საქმიანობას აქვს ორგანიზაციული ხასიათი და არ იწვევს იურიდიულად მნიშვნელოვან შედეგებს, თუმცა, ხელს უწყობს ურთიერთობათა უზრუნველყოფის სამართლებრივი ფორმების რეალიზებას ჯანდაცვის სფეროში. ხაზგასმულია, რომ საზოგადოებრივი კონტროლის განმახორციელებელ სუბიექტებს არ გააჩნიათ ძალაუფლებითი უფლებამოსილებანი, მაგრამ ხელს უწყობენ მოქალაქეთა უფლების რეალიზებას ჯანდაცვის მართვაში მათი მონაწილეობის თვალსაზრისით.