

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (242) Май 2015

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (242) 2015

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, рецензии, 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, რეცენზიები.

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета
Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии
Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогешашвили,
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

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, III этаж, комната 313

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

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 Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia),
Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia),
Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua,
Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze,
Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze,
Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti,
Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia,
Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
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. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. 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, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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:

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Хамзин А.А., Фролов Р.А. АНДРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ КАЗАХСТАНСКИХ МУЖЧИН | 7 |
| Гулиев Ф.А., Казымов А.Т., Алиев А.Р. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛАССИФИКАЦИЙ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | 13 |
| Кинтрая Н.П., Мосидзе Б.А., Мелия Л.Г., Сулухия Р.В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИМУЛЬТАННЫХ И ИЗОЛИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ | 18 |
| Azrumelashvili T., Mizandari M., Magalashvili D., Dundua T. IMAGING GUIDED MEDIASTINAL PERCUTANEAL CORE BIOPSY – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS | 24 |
| Суладзе Т.Д., Шишнияшвили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Махвиладзе М.А. ДИСБИОЗ И ЕГО ПРОЯВЛЕНИЕ В ПОЛОСТИ РТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ..... | 34 |
| Степан Н.А., Денисенко О.И. ДИНАМИКА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ..... | 39 |
| Iskrov G., Jessop E., Miteva-Katrandzhieva T., Stefanov R. BUDGET IMPACT OF RARE DISEASES: PROPOSAL FOR A THEORETICAL FRAMEWORK BASED ON EVIDENCE FROM BULGARIA | 46 |
| Amiranashvili A., Chargazia Kh., Chikhladze V., Japaridze N., Khazaradze K. THE MONTHLY VARIATIONS IN MORTALITY FROM THE CARDIOVASCULAR DISEASES IN TBILISI..... | 53 |
| Самсония М.Д., Лесиовская Е.Е., Гибрадзе О.Т., Канделаки М.А. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ПАКЛИТАКСЕЛА ПОСЛЕ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ..... | 59 |
| Гвамичава Т.А., Мачавариани Т.Г., Гаччиладзе И.А., Гогнашвили Л.Е. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В АДЕНОМАХ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА | 65 |
| Искакова С.С., Жармаханова Г.М., Бекмухамбетов Е.Ж., Дворацка М., Дворацки Г. ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ | 70 |

Vavrinevych O., Antonenko A., Omelchuk S., Korshun M., Bardov V.
PREDICTION OF SOIL AND GROUND WATER CONTAMINATION WITH FUNGICIDES
OF DIFFERENT CLASSES ACCORDING TO SOIL AND CLIMATE CONDITIONS IN UKRAIN
AND OTHER EUROPEAN COUNTRIES.....77

Gogia N., Bukia Z., Atamashvili Ts., Esaiashvili M., Chkhikvishvili I.
THE AMOUNT OF POLYPHENOLS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY
OF FRUITS OF DIFFERENT VARIETIES OF APPLE TREE-MALUS DOMECTICA L.....84

АНДРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ КАЗАХСТАНСКИХ МУЖЧИН

¹Хамзин А.А., ²Фролов Р.А.

¹Клиника «А-Тенгри», Алматы;

²АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Алматы, Казахстан

Сексуальная медицина продолжает занимать лидирующие позиции и является одним из самых прогрессивных направлений в области урологии и андрологии. На данный момент до конца не изучен весь сложный механизм патофизиологических процессов, вызывающих сексуальные проблемы, но ученые и исследователи стремятся к проведению хорошо спланированных и организованных исследований. Если в первых работах были отражены преимущественно данные по эректильной дисфункции (ЭД), то в настоящее время сфера изучения расширяется и включает в себя расстройства эякуляции и андрогенодефицит, оказывающие влияние на качество жизни мужчин. Так, по данным Европейской Ассоциации урологов, эректильная дисфункция и преждевременная эякуляция являются наиболее встречающимися половыми расстройствами у мужчин [11,12]. Несмотря на то, что эректильная дисфункция сама по себе не является угрожающим для жизни состоянием, все же данная патология оказывает существенное влияние на психическое и физическое здоровье, а также на качество жизни не только самого больного, но и его партнерши [7].

Большинство статей соответствовало понятию описательной эпидемиологии, собственно распространению, при котором авторы регистрировали число случаев в конкретной популяции в данное время. Однако, после проведения анализа результатов большого количества работ выявлен широкий диапазон распространения эректильной дисфункции; причинами послужили следующие факторы: обследовались различные возрастные группы, инструменты/методология исследования были различными, немногие исследования проводились на случайной выборке; не во всех работах учитывалась частота отзывов и временные рамки исследования.

В 2013 году была опубликована статья Eardley I., согласно которой распространение эректильной дисфункции у мужчин в возрасте 40-49 лет была в диапазоне от 1% до 29%, увеличиваясь с возрастом – от 7% до 74% (60-69 лет) и среднее значение в 44% у мужчин 70-79 лет. В Южной Европе частота данной патологии оказалась самой низкой – 12,9%; наибольшая распространенность – в Юго-Восточной Азии – 28,1% [6].

В Азиатских странах по данным Christopher CK Ho, Praveen Singam, Goh Eng Hong and Zulkifli Md Zainuddin

[4], диапазон частоты эректильной дисфункции находится в пределах от 9% до 73%.

Согласно литературным данным, отмечается возрастное повышение частоты эректильной дисфункции; однако фактические показатели заболеваемости значительно различались. Так, заболеваемость мужчин в возрасте 50-59 лет колебалась от 10,1 (на 1000 населения) в Нидерландах [23] до 53,7 случаев (на 1000) в Бразилии [17].

Часть исследований была направлена на выявление факторов риска для половых расстройств у мужчин, а также определения взаимосвязей с другими социально-значимыми заболеваниями: освещены связи эректильной дисфункции с особенностями образа жизни (гиподинамией, курением, злоупотреблением алкоголя), ожирением, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и его компонентами, а также описаны меры профилактики и лечения ЭД [3,9,13,16].

В силу своей открытости культура европейских стран и США дала мощный толчок развитию сексуальной медицины [4]. В крупных исследованиях, начиная с 1993 года и по сей день были приведены четкие доказательства связей эректильной дисфункции с особенностями образа жизни, гипогонадизмом, ожирением, сахарным диабетом [1-3,6,13,21]. В дальнейшем данная проблема привлекла внимание и азиатских ученых и исследователей, которые столкнулись с проблемой, заключающейся в том, что для большей части жителей стран Азии тема сексуальных отношений являлась запретной ввиду особенностей культуры и традиций. Несмотря на это, такие ученые, как Christopher CK Ho, Praveen Singam, Goh Eng Hong and Zulkifli Md Zainuddin [4] провели исследования и опубликовали данные о распространении эректильной дисфункции, гипогонадизма и преждевременной эякуляции в Малайзии, Корее, Китае, Сингапуре и Тайланде [2,5,19,24,25]. Однако центрально-азиатский регион долгое время оставался неохваченным подобными исследованиями, в частности в Республике Казахстан лишь в 2007 году было проведено широкомасштабное эпидемиологическое исследование инициативной группой, состоявшей из врача-уролога (д.м.н. Хамзин А.А.) и врача-эндокринолога (профессор Зельцер М.Е.) [1-3]. В силу того, что за последние два десятилетия был опубликован целый ряд

работ, посвященных проблемам сексуальной функции у мужчин, в исследовании I. Eardley [6] указывается, что связь между культурными, экономическими, расовыми факторами и эректильной дисфункцией недостаточно определена и заслуживает дальнейшего изучения, в связи с чем проведены исследования с оценкой распространения эректильной дисфункции и симптомов андрогенной недостаточности у жителей городской и сельской местностей [1-3,5,21].

Целью исследования явилось определить распространение эректильной дисфункции и симптомов андрогенодефицита у жителей городской и сельской местностей Республики Казахстан.

Материал и методы. Методом бесповторной случайной выборки для исследования были отобраны 2203 мужчины, которые были распределены по возрастным группам согласно классификации, принятой Международным совещанием ВОЗ по проблемам геронтологии (1963). Респондентами являлись жители Алматинской и Северо-Казахстанской областей (солдаты срочной воинской службы, работники государственных учреждений, пожарные, пациенты урологического отделения (24,3% от всех респондентов) и гражданские лица (вне стен медицинских учреждений) в возрасте от 18 до 74 лет, из них городских жителей – 1550 (70,4%), сельских жителей – 653 (29,6%) (таблица 1). Урологом и эндокринологом проведены опрос и осмотр мужчин с заполнением карт обследования мужчины, а также предложено заполнение анкет (Международный индекс эректильной функции - ПЕФ, Опросник возрастных симптомов мужчины - AMS). Интерпретация результатов анкетирования проводилась по рекомендациям Rosen RC, et al., согласно которым наличие эректильной дисфункции считалось при сумме баллов, менее 26, набранных при ответах на 1, 2, 3, 4, 5, 15 вопросы ПЕФ [20]; наличие андрогенодефицита - при наборе более 26 баллов по AMS-опроснику. Информированное согласие было подписано каждым респондентом.

Критериями включения мужчин в исследование являлись: согласие на проведение осмотра и анкетирования, полное заполнение предоставленных опросников (ПЕФ,

AMS-опросник, карта обследования); критериями исключения из исследования - отказ от проведения обследований, наличие рака предстательной железы и неполное заполнение опросников. Всего было привлечено к участию 5352 мужчины, из них отобраны каждый второй респондент в обеих группах (городские и сельские жители), таким образом, из 2676 обследованных, учитывая критерии включения/исключения респондентов, 473 мужчины не были включены в исследование.

Статистическая обработка проводилась с помощью прикладных программ STATISTICA 7.0, SPSS 17.0 и MS EXCEL 2007, на основе которых произведена оценка результатов с использованием критерия χ^2 и U-критерия Манна-Уитни (распределение данных отличалось от нормального).

Значимым моментом является тот факт, что при проведении данного исследования были учтены критерии шкалы Pains [6,20], что позволяет судить о распространении эректильной дисфункции и симптомов андрогенодефицита у мужчин.

Результаты и их обсуждение. При анализе опросников ПЕФ выявлено, что признаки ЭД широко распространены среди мужчин как городской, так и сельской местности.

Как следует из вышеприведенных данных рисунков 1 и 2, группы мужчин городской и сельской местностей были сопоставимы по возрасту (статистически значимой разницы не выявлено: $U=594,0$; $Z=0,97$; $p=0,33$).

Обращают на себя внимание высокие средние показатели распространения эректильной дисфункции в группе мужчин молодого возраста – практически у каждого второго мужчины: среди городских мужчин в возрасте от 18 до 29 лет проблемы с эрекцией выявились у 252 (42,1%) (2,0%) из 598, а у сельских жителей той же возрастной группы ЭД выявлена у 195 (48,1%) (2,5%) из 405, разница в 6,0% оказалась статистически незначима ($\chi^2 - 3,528$; $p>0,05$). В возрастной группе от 30 до 44 лет разница (9,1%) в частоте половой дисфункции у мужчин, проживающих в город-

Таблица 1. Возрастной состав респондентов

| Возрастные группы, лет | Количество респондентов, (n) | |
|------------------------|------------------------------|--------------------|
| | городское население | сельское население |
| 18-29 | 598 (38,6%) | 405 (62,0%) |
| 30-44 | 577 (37,2%) | 146 (22,4%) |
| 45-59 | 268 (17,3%) | 66 (10,1%) |
| 60-74 | 107 (6,9%) | 36 (5,5%) |
| 18-74 | 1550 (100%) | 653 (100%) |

Рис. 1. Описательные статистики возраста, баллов по AMS и ИЕФ опросникам у жителей города

| Variable | Descriptive Statistics (Spreadsheet1) | | | | | | | | | | | |
|----------|---------------------------------------|---------|----------|----------|-------------------|----------|----------|---------------------|---------------------|----------------|---------------|----------|
| | Mean | Valid N | Median | Mode | Frequency of Mode | Minimum | Maximum | 25,000th Percentile | 75,000th Percentile | Geometric Mean | Harmonic Mean | Std.Dev. |
| Возраст | 36,11097 | 1550 | 33,00000 | 23,00000 | 80 | 18,00000 | 84,00000 | 26,00000 | 44,00000 | 33,96621 | 32,09206 | 13,17153 |
| AMS | 24,55355 | 1550 | 21,00000 | 17,00000 | 371 | 13,00000 | 85,00000 | 17,00000 | 28,00000 | 23,05243 | 21,92244 | 9,98466 |
| ИЕФ | 22,40774 | 1550 | 25,00000 | 29,00000 | 261 | 0,00000 | 36,00000 | 20,00000 | 28,00000 | | | 8,25350 |

Рис. 2. Описательные статистики возраста, баллов по AMS и ИЕФ опросникам у жителей села

| Variable | Descriptive Statistics (Spreadsheet1) | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------------------------------------|---------|----------|----------|-------------------|----------|----------|---------------------|---------------------|----------------|---------------|----------|
| | Mean | Valid N | Median | Mode | Frequency of Mode | Minimum | Maximum | 25,000th Percentile | 75,000th Percentile | Geometric Mean | Harmonic Mean | Std.Dev. |
| Возраст | 32,13170 | 653 | 27,00000 | 23,00000 | 58 | 18,00000 | 73,00000 | 24,00000 | 33,00000 | 30,26381 | 28,87547 | 12,60396 |
| Балл по AMS | 24,07504 | 653 | 20,00000 | 17,00000 | 141 | 14,00000 | 62,00000 | 17,00000 | 29,00000 | 22,32947 | 20,98184 | 10,30496 |
| Балл по МИЭФ | 21,84227 | 653 | 25,00000 | 29,00000 | 135 | 1,00000 | 30,00000 | 18,00000 | 28,00000 | 18,32423 | 10,76145 | 8,37308 |

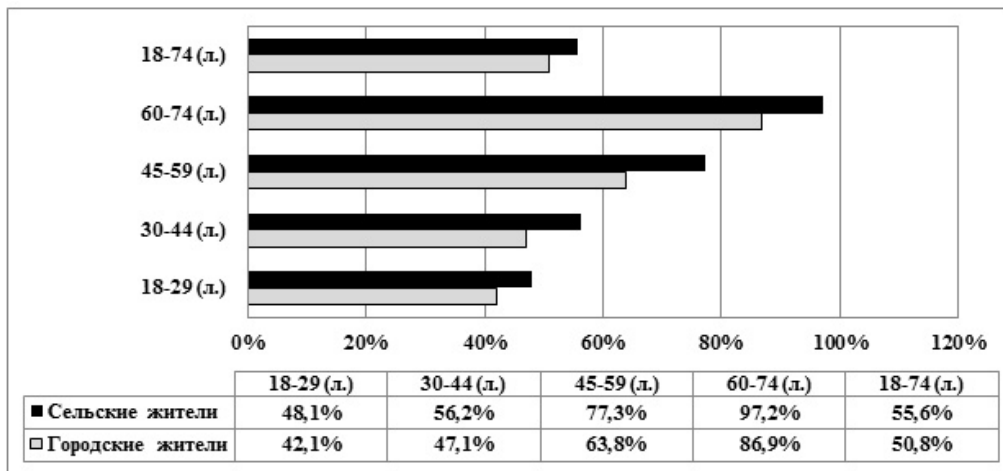


Рис. 3. Распространение эректильной дисфункции среди различных возрастных групп городских и сельских жителей

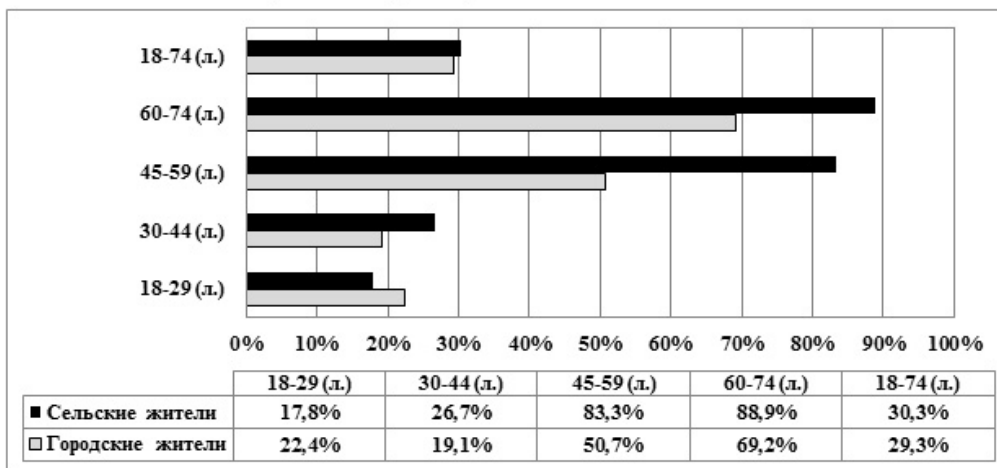


Рис. 4. Распространение симптомов андрогенодефицита среди различных возрастных групп городских и сельских жителей

ской и сельской местностях, также была статистически незначима ($\chi^2 - 3,797$; $p > 0,05$). После 44 лет наблюдается статистически значимое увеличение числа мужчин, страдающих эректильной дисфункцией независимо от места проживания респондентов – на 16,7% в городе ($\chi^2 - 20,379$; $p < 0,01$), на 21,1% в сельских районах ($\chi^2 - 8,663$; $p < 0,01$). Показатели же общего распространения эректильной

дисфункции среди жителей города составили 50,8% (1,3%) (788/1550), среди сельских жителей – 55,6% (1,9%) (363/653); разница статистически значима ($\chi^2 - 4,156$; $p < 0,05$), (рис. 3). Согласно данным зарубежных авторов и нашим наблюдениям, широкое распространение ЭД у мужчин, проживающих в городе, можно объяснить особенностями жизни, которой свойственна большая частота

стрессовых ситуаций, более напряженный ритм жизни; в сельской местности – неблагоприятными условиями медицинского обеспечения и плохой осведомленностью мужчин относительно этой проблемы.

Представленные на рис. 4 данные отражают распространение возрастных симптомов у мужчин в Республике Казахстан. Статистически значимой разницы частоты признаков гипогонадизма между городскими и сельскими жителями не выявлено (29,3% (1,2%) (454/1550) и 30,3% (1,8%) (198/653) соответственно). Среди жителей села с тридцатилетнего возраста происходило значительное увеличение числа лиц с симптомами андрогенодефицита (26,7% (3,7%) (39/146)); с увеличением возраста частота гипогонадизма относительно равномерно нарастала, достигая максимума у лиц 60 лет и старше, что вполне совпадает с данными литературы [8,10].

Широко распространенные среди мужской популяции проблемы в сексуальной сфере имеют тенденцию к нарастанию в зависимости от возраста,

что четко прослеживается на рис. 5-8. Данная тенденция отмечается как в городской, так и сельской местности.

Laumann EO, Nicolosi A, et al. [14] в своих работах отмечают необходимость в проведении эпидемиологических исследований во всех странах, поэтому неправомерно использовать данные, полученные в Европе, США и странах Восточной и Юго-Восточной Азии, относительно Республики Казахстан. Множество научных работ отражают аспекты сексуального здоровья мужчин среднего и пожилого возраста [3,11,16], в данной работе делается попытка оценить распространение эректильной дисфункции и симптомов андрогенной недостаточности среди мужского населения репродуктивного возраста, впервые были отражены особенности данной проблемы среди сельских жителей в сравнении с городскими. В результате исследования выявлено, что данные патологические состояния характерны и являются актуальными как для жителей города, так и сельской местности, поэтому исследования

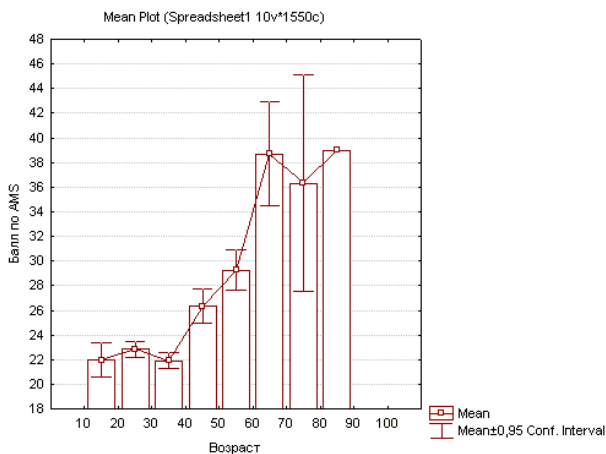


Рис. 5. Увеличение частоты возрастных симптомов в зависимости от возраста у городских мужчин

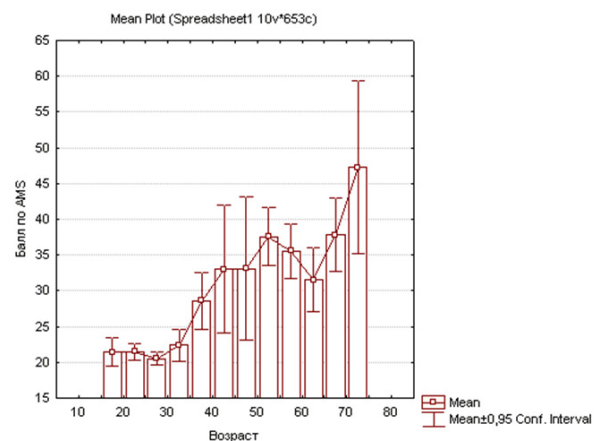


Рис. 6. Увеличение частоты возрастных симптомов в зависимости от возраста у сельских мужчин

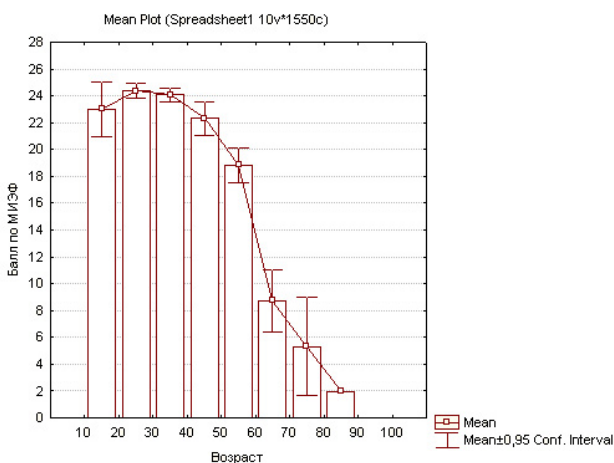


Рис. 7. Распространение сексуальной дисфункции с возрастом у жителей города

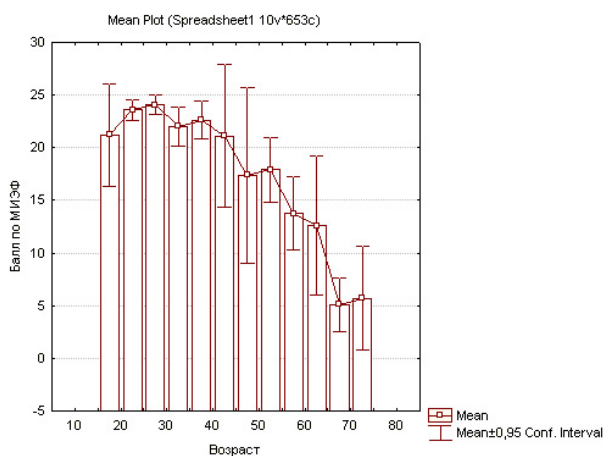


Рис. 8. Распространение сексуальной дисфункции с возрастом у жителей села

по профилактике, ранней диагностике и лечению сексуальных нарушений у мужчин должны проводиться с учетом социальных, культурных и экономических особенностей каждого региона.

Выводы. Вышеуказанные данные свидетельствуют о широком распространении эректильной дисфункции и симптомов андрогенодефицита как среди городских (50,8% (1,3%) (788/1550); 29,3% (1,2%) (454/1550)), так и среди сельских жителей (55,6% (1,9%) (363/653); 30,3% (1,8%) (198/653)). Крайне необходимо предпринимать меры по оказанию андрологической помощи сельскому населению, в частности в виде доступного всем возрастным группам освещения проблем с сексуальным здоровьем мужчин, а также в виде открытия кабинетов андрологов. Проведение подобных эпидемиологических исследований в динамике (1 раз в год, 1 раз в 5 лет) позволит оценить состояние половой функции у мужчин (увеличение/уменьшение частоты случаев эректильной дисфункции) и дать объективную оценку всем предпринимаемым мерам по оказанию андрологической помощи как городскому, так и сельскому населению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хамзин А.А., Фролов Р.А. Половые расстройства в европейских и азиатских странах: распространение и заболеваемость. Вестник КазНМУ 2014; 1: 249-250.
2. Хамзин А.А., Фролов Р.А. Влияние критериев шкалы Pтins на качество эпидемиологических исследований мужских сексуальных нарушений. Вестник КазНМУ 2014; 1: 250-251.
3. Хамзин А.А., Фролов Р.А., Зельцер М.Е. Распространение эректильной дисфункции и гипогонадизма в отдаленных районах Северо-Казахстанской области. Вестник КазНМУ 2013; 4(1): 17-19.
4. Christopher CK Ho, Praveen Singam, Goh Eng Hong and Zulkifli Md Zainuddin. Male sexual dysfunction in Asia. Asian Journal of Andrology 2011; 13: 537-542.
5. de Kretser DM. Determinants of male health: the interaction of biological and social factors. Asian J Androl. 2010; 12: 291-297.
6. Eardley I. The incidence, prevalence, and natural history of erectile dysfunction. Sex Med Rev. 2013; 1: 3-16.
7. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994; 151(1): 54-61.
8. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 589-598.
8. Giuliano F, Rowland DL. Standard operating procedures for neurophysiologic assessment of male sexual dysfunction. J Sex Med. 2013; 10: 1205-1211.
10. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 724-731.
11. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou F, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2010; 57: 804-814.
12. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: New guidelines for sexual medicine. J Sex Med. 2006; 3: 28-36.
13. Liao CH, Chiang HS. Erectile dysfunction, testosterone deficiency, metabolic syndrome and prostatic disease in Taiwan. J Men's Health 2008; 5: 289-296.
14. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res. 2005; 17(1): 39-57.
15. Low WY, Khoo EM, Tan HM. Hypogonadal men and their quality of life. Aging Male 2007; 10: 77-87.
16. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, Dehr F, Montorsi F. Common grounds for erectile dysfunction and coronary artery disease. Curr Opin Urol. 2004; 14: 361-365.
17. Moreira ED, Lbo CFL, Diamant A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Results from a population-based cohort study in Brazil. J Urol. 2003; 61: 431-436.
18. Moreira ED Jr, Kim SC, Glasser D, Gingell C. Sexual activity, prevalence of sexual problems and associated help-seeking patterns in men and women aged 40-80 years in Korea: data from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours (GSSAB). J Sex Med. 2006; 3: 201-211.
19. Ng CJ, Tan HM, Low WY. What do Asian men consider as important masculinity attributes? Findings from the Asian Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study. J Men's Health 2008; 5: 350-355.
20. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch JL. Prevalence of erectile dysfunction: A systematic review of population based studies. Int J Impot Res. 2002; 14: 422-432.
21. Quek KF, Sallam AA, Ng CH, Chua CB. Prevalence of sexual problems and its association with social, psychological and physical factors among men in a Malaysian population: a cross-sectional study. J Sex Med. 2008; 5: 70-76.
22. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urol. 1997; 49: 822-830.
23. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen

study. Int J Impot Res. 2005; 17: 58–62.

24. Tan HM, Horie S. Men's health in Asia. J Men's Health 2008; 5: 265–266.

25. Yates M, Low WY, Rosenberg D. Physician attitudes to the concept of "men's health" in Asia. J Men's Health 2008; 5: 48–55.

SUMMARY

ANDROLOGICAL ASPECTS OF MEN'S HEALTH IN KAZAKHSTAN

¹Khamzin A., ²Frolov R.

¹Clinic "A-Tengri", Almaty, Republic of Kazakhstan;

²JSC "Kazakh Medical University of Continuing Education", Almaty, Republic of Kazakhstan

To study the prevalence of male sexual disorders in the Republic of Kazakhstan, the survey by the urologist and endocrinologist with the use of self-reported questionnaires (IIEF and AMS) was conducted in 2007. 2203 of 2676 men (70,4% - urban, 29,6% - rural residents) aged 18–74 years completed the survey. The prevalence rates for erectile dysfunction were 50,8% (1,3%) for 18- to 74-year olds which numbered 1550 urban residents and 55,6% (1,9%) for 18- to

74-year olds with a number of 653 rural residents; symptoms of androgen deficiency were defined at 29,3% (1,2%) (454/1550) of men and 30,3% (1,8%) (198/653) of men respectively. The scale devised by Prins was used for the survey in order to be considered a valid epidemiological study.

Keywords: erectile dysfunction, symptoms of androgen deficiency, prevalence of sexual disorders.

РЕЗЮМЕ

АНДРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ КАЗАХСТАНСКИХ МУЖЧИН

¹Хамзин А.А., ²Фролов Р.А.

¹Клиника «А-Тенгри», Алматы; ²АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Алматы, Республика Казахстан

Для изучения распространения сексуальных нарушений у мужчин в Республике Казахстан в 2007 году проведен осмотр эндокринологом и урологом 2676 мужчин с применением анкетирования (IIEF, AMS), из них 2203 мужчины в возрасте от 18 до 74 лет были включены в исследование (70,4% - городские и 29,6% - сельские жители). Эректильная дисфункция выявлена у 788 (50,8%) (1,3%) из 1550 мужчин, про-

живающих в городе, и у 363 (55,6%) (1,9%) из 653 жителей села; признаки андрогенной недостаточности определены у 454 (29,3%) (1,2%) городских и 198 (30,3%) (1,8%) сельских жителей. При проведении исследования учтены критерии шкалы Prins, что позволяет судить о распространении эректильной дисфункции и симптомов андрогенодефицита в Республике Казахстан.

რეზიუმე

ყაზახეთში მცხოვრებ მამაკაცების ჟანმრთელობის ანდროლოგიური ასპექტები

¹ა. ხამზინი, ²რ. ფროლოვი

¹კლინიკა "A-Tengri", აღმა-ატა, ყაზახეთი; ²სააქციო საზოგადოება "ყაზახეთის უწყვეტი განათლების სამედიცინო უნივერსიტეტი", აღმა-ატა, ყაზახეთი

ყაზახეთში მცხოვრები მამაკაცების სექსუალური დარღვევების შესწავლის მიზნით ჩატარდა 2676 მამაკაცის ენდოკრინოლოგიური და უროლოგიური გამოკვლევა. გამოკითხვა განხორციელდა სპეციალური ანკეტების (IIEF, AMS) გამოყენებით. კვლევაში ჩართული იყო 18-74 წლის 2203 მამაკაცი, მათგან 1550 (70%) იყო ქალაქის მცხოვრებელი, ხოლო 653 (30%) – სოფლის. ერექციული დისფუნქცია გამოვლინდა ქალაქში მცხოვრებ 788 (50,8%)

მამაკაცში და 363 (55,6%) – სოფლის, ანდროგენული ნაკლებობის ნიშნები – 454 (29,3%) ქალაქის და 190 (30,3%) – სოფლის მცხოვრებელში. კვლევის ჩატარების დროს გათვალისწინებული იყო Prins-ის სკალის კრიტერიუმები, რაც იძლევა საშუალებას მიღებული მონაცემები ერექციული დისფუნქციის და ანდროგენდეფიციტის სიმპტომების შესახებ გავრცელებულ ყაზახეთში მცხოვრებ მამაკაცთა მთელ პოპულაციაზე.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛАССИФИКАЦИЙ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гулиев Ф.А., Казымов А.Т., Алиев А.Р.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

На сегодняшний день разработаны и находят широкое применение несколько стратификаций по раку предстательной железы (РПЖ), позволяющих разделять пациентов на группы с целью определения необходимого объема лечения и прогноза. Выделение групп высокого и крайне высокого риска необходимо для идентификации популяции пациентов, страдающих клинически значимым РПЖ, при котором существует необходимость применения наиболее активной лечебной тактики. В тоже время у пациентов с низким риском прогрессирования одной из опций является активное наблюдение, что особенно актуально у больных старших возрастных групп с выраженной сопутствующей патологией и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет.

Одной из первых и до настоящего времени часто применяемых прогностических классификаций является стратификация, разработанная D'Amico и соавт. в 1998 году [1,2]. Согласно данной стратификации к группе высокого риска прогрессирования после радикального лечения относятся пациенты со степенью местной распространенности процесса cT2c-T4, с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови более 20 нг/мл либо степенью злокачественности опухоли по шкале баллов Глисона 8-10. Авторы исследования показали, что выживаемость до биохимического прогрессирования у пациентов с высоким риском оказалась статистически значимо ниже при использовании внутритканевой брахитерапии по сравнению с дистанционной лучевой терапией и радикальной простатэктомией (РПЭ).

Согласно другой распространенной стратификации, используемой в стандартах исследовательской группы National Comprehensive Cancer Network (NCCN), к высокому риску прогрессирования относят пациентов при наличии одного из следующих факторов: cT3a, сумма баллов Глисона 8-10 или ПСА > 20 нг/мл [7]. К данной группе могут быть отнесены также пациенты с тремя факторами промежуточного прогноза (cT2b-c и сумма баллов Глисона 7 и ПСА 10-20 нг/мл). Кроме того, NCCN отдельно выделяет группу крайне высокого риска, к которой относят пациентов с клинически определяемой инвазией опухоли в семенные пузырьки или прилежащие органы (cT3b-4), а также при наличии трех факторов высокого риска.

Относительная частота встречаемости пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, в частности, с высоким и крайне высоким риском в разных популяциях варьирует в широких пределах. По данным Grossfeld и соавт. [4], этот показатель составляет от 20 до 35%. Согласно другим источникам, пациенты с высоким риском составляют 15-40% от всех вновь выявленных случаев РПЖ [8,9].

Следует отметить, что, несмотря на прогресс в развитии различных методов лечения РПЖ, частота возврата заболевания в данной когорте пациентов остается существенной, составляя более 50% в течение 10 лет после установки диагноза [1,6]. Кроме того, в настоящее время существуют различные мнения относительно выбора оптимального метода лечения у пациентов с высоким риском прогрессирования, которое может включать РПЭ, лучевое лечение, гормональную и химиотерапию, а также различные сочетания перечисленных методов специального лечения [5].

Существует ряд причин различий в показателях выживаемости пациентов, относящихся к разным группам онкологического риска, одной из которых является наличие у больных местно-распространенного злокачественного процесса простаты, существенно влияющего на результаты лечения. Однако, в литературе не существует работ по прямому сравнению основных стратификаций с точки зрения прогнозирования экстракапсулярного распространения РПЖ.

Целью исследования явилось сравнить клинические стратификации D'Amico и NCCN с точки зрения прогнозирования местного распространения рака предстательной железы.

Материал и методы. В исследование включены 150 больных РПЖ без метастатического поражения костных структур, лимфатических узлов брюшинного пространства и/или органов брюшной полости, подлежащих РПЭ, которым с целью оценки местной распространенности опухолевого процесса перед планируемым оперативным лечением проводилась МРТ области таза. Критериями включения пациентов в исследование были:

1. гистологически подтвержденный рак предстательной железы (аденокарцинома).

2. наличие информации, позволяющей определить группу онкологического риска:

- уровень ПСА до операции;
- степень местной распространенности опухоли по данным стандартного пальцевого исследования;
- сумма Глисона в биоптате железы.

3. отсутствие неoadьювантной гормональной или лучевой терапии.

4. отсутствие открытых и эндоскопических операций по поводу инфравезикальной обструкции.

5. технические возможности выполнения МРТ:

- отсутствие противопоказаний к выполнению МРТ;
- отсутствие хронической почечной недостаточности (креатинин < 110 мкмоль/л).

6. Отсутствие аллергических реакций на используемый при МРТ препарат (по данным анамнеза).

7. Временной интервал между выполнением биопсии предстательной железы и МРТ не менее 4 недель.

Общая характеристика больных, включенных в статистический анализ, представлена в таблице 1.

В подавляющем большинстве случаев аденокарцинома простаты имела низкую или умеренную степень дифференцировки (сумма Глисона 6-7 по данным биопсии определялась у 95,3% пациентов), низкодифференцированный рак выявлен менее, чем в 5% наблюдений.

Практически у половины пациентов (44,7%) дооперационный уровень ПСА составил 10 нг/мл и менее.

Для изучения зависимости информативности лучевых методов диагностики от комбинации клинических (ПРИ), биохимических (ПСА) и гистологических (сумма Глисона) факторов проведена стратификация пациентов на дооперационные группы онкологического риска.

Результаты и их обсуждение. Распределение пациентов по группам онкологического риска представлено на рис. 1.

Таблица 1. Общая характеристика больных

| Показатель | Значение |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Число больных | 150 |
| Медиана возраста (разброс значений), лет | 64 (49-74) |
| Степень местного распространения опухоли по данным ПРИ сТ1-2 сТ3-4 | 123 (82,0%) 27 (18,0%) |
| Уровень ПСА в крови: Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл ПСА, нг/мл, 0-4,0 4,1-10,0 10,1-20,0 20,1-40,0 >40 | 10,6 (0,4-129,8) 10 (6,7) 67 (44,7) 39 (26,0) 25 (16,7) 9 (5,9) |
| Сумма Глисона ≤ 6 = 7 ≥ 8 | 119 (79,3) 24 (16,0) 7 (4,7) |

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

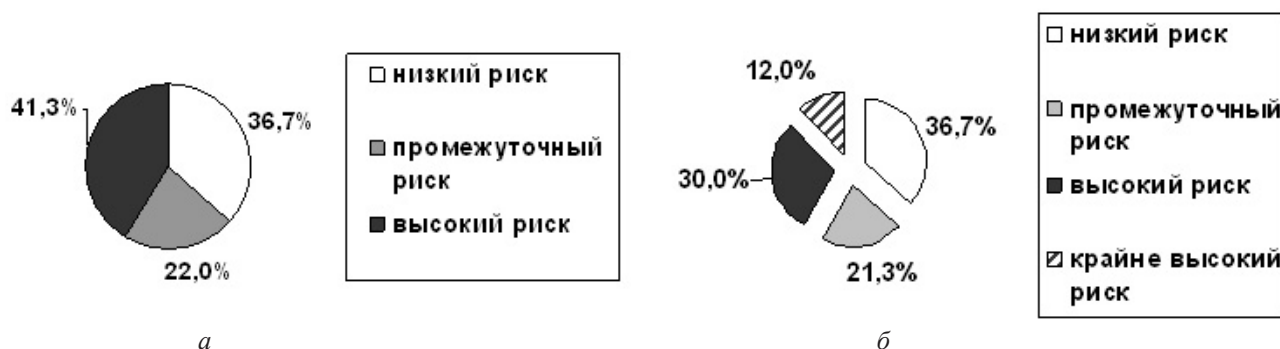


Рис. 1. Распределение пациентов по группам риска стратификациям D'Amico (а) и NCCN (б)

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 64 года (от 49 до 74 лет). У большинства больных по результатам клинического исследования выявлен локализованный (cT1-2) рак простаты - 123 (82,2%) случаев, у 27 (18,0%) пациентов отмечались клинические признаки распространения опухоли за капсулу органа.

Как следует из представленных данных 36,7% пациентов соответствовали низкому риску развития прогрессирования злокачественного процесса после радикального лечения, критерии которого для обеих стратификаций аналогичные. Подобная ситуация наблюдалась и для промежуточного риска, несмотря на существенные различия в классифицирующих критериях (относительная частота отнесения к данной группе риска для стратификаций D'Amico и NCCN составила соответственно 22,0±0,03 и 21,3±0,03). Однако, обращает на себя внимание существенно более низкое число случаев РПЖ с высоким риском прогрессирования при трактовке данной категории пациентов с точки зрения NCCN по сравнению со стратификацией D'Amico: 30,0±0,04% и 41,3±0,04% соответственно.

Согласно данным, послеоперационного гистологиче-

ского исследования удаленной предстательной железы, представленным в таблице 2 локализованный процесс (pT2) был констатирован в 81 (54,0%) случае, при этом частота выявления опухолей, локализованных в пределах одной доли органа (pT2a-b) составила 40,7%. Результаты исследования частоты выявления локализованного и местно-распространенного РПЖ по результатам послеоперационного гистологического исследования в зависимости от групп онкологического риска согласно изучаемым стратификациям приведены в таблице 3.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе промежуточного риска как по стратификации D'Amico, так и NCCN соотношение пациентов с локализованными и местно-распространенными формами заболевания оказалась примерно одинаковой (около 50%). В группе высокого риска процент больных с pT3-4 опухолями оказался существенно выше и составил 71,4% и 66,7% для вышеуказанных стратификаций соответственно. Результаты данного анализа еще раз подчеркивают необходимость применения МРТ для уточнения степени местного распространения заболевания в группах промежуточного и высокого риска (независимо от применяемой стратификации).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от дескриптора T по данным гистологического исследования после РПЭ

| Степень местного распространения опухоли | Число больных, абс. (%) |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Локализованный РПЖ (pT2) в том числе: pT2a pT2b pT2c | 81 (54,3) 23 (28,4) 10 (12,3) 48 (59,3) |
| Местно-распространенный РПЖ (pT3-4) В том числе: pT3a pT3b pT4 | 69 (46,0) 39(56,5) 28 (40,6) 2 (2,9) |

Таблица 3. Частота выявления местно-распространенного РПЖ с учетом групп онкологического риска согласно стратификациям D'Amico и NCCN

| Группа риска | pT2, абс. (%) | pT3-4, абс. (%) | Всего, абс. (%) |
|----------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Низкий | 46 (83,6) | 9 (16,4) | 55 (100) |
| Промежуточный: | | | |
| D'Amico | 17 (53,1) | 15 (46,9) | 32 (100) |
| NCCN | 18 (58,0) | 13 (42,0) | 31 (100) |
| Высокий: | | | |
| D'Amico | 18 (28,6) | 45 (71,4) | 63 (100) |
| NCCN | 15 (33,3) | 30 (66,7) | 45 (100) |
| Крайне высокий | 1 (5,6) | 17 (94,4) | 18 (100) |

Таблица 4. Сравнение площадей под операционными кривыми для стратификаций D'Amico и NCCN

| Стратификация | AUC | ±SE | p |
|---------------|-------|------|--------|
| D'Amico | 0,763 | 0,04 | 0,0032 |
| NCCN | 0,802 | 0,03 | |

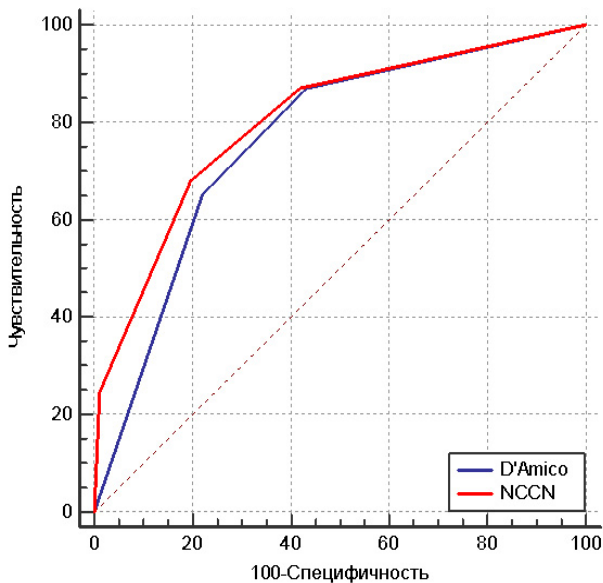


Рис. 2. Результаты ROC-анализа дискриминационных возможностей сравниваемых стратификаций

С целью оценки диагностических свойств стратификаций D'Amico и NCCN также использован метод построения ROC-кривых с определением площади под ними. При использовании данной методики предполагается, что площадь под кривой может быть интерпретирована как диагностическая точность модели в разграничении бинарного признака, в качестве которого выступал факт наличия или отсутствия экстраорганного распространения РПЖ по данным послеоперационного морфологического исследования. Значение AUC, равное 100% соответствует абсолютному прогнозу, равное 50% эквивалентно случайному выбору [4].

Как следует из представленных данных, дискриминационные возможности стратификации NCCN оказались статистически значимо выше ($p=0,0032$), чем стратификации D'Amico. Данный факт можно объяснить выделением дополнительной группы крайне высокого онкологического риска, частота выявления местнораспространенного РПЖ в которой составила 94,4%.

Заключение. Дискриминационные возможности стратификации NCCN оказались статистически значимо выше ($p=0,0032$), чем стратификации D'Amico: площади под операционными ROC-кривыми для указанных прогностических классификаций составляют $0,802\pm 0,03$ и $0,763\pm 0,04$ соответственно. Данный факт можно объяснить выделением дополнительной группы крайне высокого онкологического риска, частота выявления местно-распространенного РПЖ в которой составила 94,4%.

В результате проведенного исследования установлено, что из сравниваемых клинических стратификаций в отношении прогнозирования местного распростра-

нения злокачественного процесса у пациентов РПЖ наибольшими диагностическими свойствами обладает стратификация National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(7):1117-23.
2. D'Amico AV. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11); 969–974.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002;95(2):281-6.
4. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169(1):157-63.
5. Guttilla A, Bortolus R, Giannarini G et al. Multimodal treatment for high-risk prostate cancer with high-dose intensity-modulated radiation therapy preceded or not by radical prostatectomy, concurrent intensified-dose docetaxel and long-term androgen deprivation therapy: results of a prospective phase II trial. *Radiat Oncol.* 2014; 9-24.
6. Horwitz EM, Bae K. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(15):2497-504.
7. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. nccn clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162–200.
8. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ et al. Prostate Cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014; 12(5):686-718.
9. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008; 53(5):950-9.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF TWO MAIN PROGNOSTIC CLASSIFICATIONS FOR PREDICTING THE LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Guliyev F., Kazimov A., Aliyev A.

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Objective: comparison of two main clinical classifications D'Amico and NCCN for predicting the locally advanced prostate cancer.

In this study we evaluated the preoperative data of 150 patients who underwent the radical prostatectomy. All patients were divided in prognostic groups according to NCCN and D'Amico classification criteria based on preoperative PSA level, digital rectal examination (DRE) and Gleason score. For comparative analysis of two main models statistical calculation was performed. Clinical application of magnetic resonance tomography is manda-

tory for evaluation of local extension for patients with intermediate and high risk. Comparative analysis of two main methods revealed the superiority of NCCN over D'Amico classification ($p=0,0032$) in predicting locally advanced prostate cancer.

Keywords: prostatectomy, magnetic resonance tomography, prostate cancer.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛАССИФИКАЦИЙ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гулиев Ф.А., Казымов А.Т., Алиев А.Р.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось сравнить клинические стратификации D'Amico и NCCN с точки зрения прогнозирования местного распространения рака предстательной железы.

В исследовании проведена оценка дооперационных данных 150 больных перенесших радикальную простатэктомию. Все болные были разделены на прогностические группы в соответствии с критериями NCCN и D'Amico классификаций на основании дооперационного уровня простатического специфического антигена, пальцевого исследования и суммы Глисона.

Для сравнительной оценки двух методов был проведен статистический анализ. Клиническое использование магнитно-резонансной томографии необходимо для оценки локальной распространенности у больных с промежуточным и высоким риском. Сравнительный анализ двух основных методов определил превосходство стратификации NCCN над стратификацией D'Amico ($p=0,0032$) в прогнозировании местного распространения злокачественного процесса у пациентов с раком предстательной железы, которая также обладает наибольшими диагностическими свойствами.

რეზიუმე

ძირითადი სტრატეგიკაციების შედარებითი შეფასება პროგრესირების რისკ-ჯგუფებზე რადიკალური მკურნალობის შემდეგ წინამდებარე ჯირკვლის ადგილობრივ-გავრცელებული კიბოს პროგნოზირების თვალსაზრისით

ფ. გულიევი, ა. კაზიმოვი, ა. ალიევი

ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორი კლინიკური სტრატეგიკაციის მნიშვნელობის შედარებითი შეფასება წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გავრცელების პროგნოზირების საკითხში.

გამოკვლეულია 150 ავადმყოფის, რომლებსაც ჩაუტარდათ რადიკალური პროსტატექტომია, წინასაოპერაციო მონაცემები. ავადმყოფები, NCCN და D'Amico კლასიფიკაციის კრიტერიუმების გათვალისწინებით და თითოთ გასინჯვის, გლისენის

ჯამის და წინასაოპერაციო PSA მონაცემების საფუძველზე, გაიყო პროგნოზულ ჯგუფებად. ზემოაღნიშნული ორი მეთოდის შედარებითი შეფასების მიზნით ჩატარდა სტატისტიკური ანალიზი. ანალიზის შედეგად გამოვლინდა სტრატეგიკაციის NCCN მეთოდის უპირატესობა, შედარებით D'Amico მეთოდთან ($p=0,0032$) ავთვისებიანი პროცესის გავრცელების პროგნოზირების საკითხში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი ავადმყოფებში.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИМУЛЬТАННЫХ И ИЗОЛИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ

Кинтрая Н.П., Мосидзе Б.А., Мелия Л.Г., Сулухия Р.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии, Грузия

Развитие методов диагностики, совершенствование анестезиолого-реанимационного пособия, появление антибиотиков нового поколения, увеличение продолжительности жизни населения, коммерциализация медицинских услуг, заметно повысили интерес к одномоментному хирургическому лечению сочетанных патологий, т.е. к симультанным операциям [1,10]. Термин «симультанный», синонимами которого являются «одномоментный», «синхронный» происходит от французского слова «simultan» - одновременный [4,7]. По данным ВОЗ, частота сочетанной патологии значительно возросла в последние годы и в различных областях медицины составляет от 4,8-63%. Высоким является также показатель сочетанной гинекологической и хирургической патологий - 21,7-57,4% [1,2,10]. Однако симультанные операции проводят лишь у 1,5-6% пациенток гинекологических отделений.

Симультанные операции представляют реалии сегодняшнего дня, их активное применение должно улучшает результаты лечения пациенток с сочетанной патологией, требующей хирургической коррекции. Наиболее приемлемым является следующее определение симультанных операций: «многоэтапные хирургические вмешательства, проведенные на различных системах и органах пациента, пораженных патологическими процессами различной этиологии патогенетически не связанных друг с другом, требующих операционного лечения, в рамках одного анестезиологического пособия» [1,2,7,10]. Симультанные операции требуют глубокого изучения, так как по сей день не имеется их единой классификации, не определены порядок проведения этапов хирургического вмешательства и клиническая эффективность этих вмешательств.

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных сочетанной патологией путем сравнительного анализа эффективности симультанных и изолированных операций в акушерско-гинекологической и хирургической практике.

Материал и методы. В исследовании приводится анализ данных симультанных и изолированных операций у пациенток с сочетанной гинекологической и хирургической патологиями, требующими оперативного лечения. Операции проведены на базе многопрофильных клиник под наблюдением хирурга и гинеколога. Основную группу составили 254

пациентки с сочетанной патологией, контрольную группу - 122 больные, которым хирургическое лечение по поводу сочетанных заболеваний проведено последовательно - в два этапа. Учитывая частоту выполнения различных симультанных операций, они разделены на наиболее часто встречающиеся нозологические пары, которые объединили в группы: I группа - гинекологический компонент – герниопластика; II группа - гинекологический компонент – холецистэктомия; III группа - гинекологический компонент – аппендектомия; IV группа - кесарево сечение – герниопластика.

На каждую пациентку была заведена индивидуальная карта, в которой фиксировались субъективные и объективные данные, с учетом жалоб больных, побочных эффектов лечения и осложнений. С целью сравнительной оценки результатов симультанных и изолированных операций изучались непосредственно хирургическое вмешательство, особенности использованного анестезиологического пособия и ведения постоперационного периода с учетом следующих клинических критериев: длительность операционного вмешательства (мин.), объем интраоперационной кровопотери (мл), частота применения наркотических анальгетиков (дн.), длительность госпитализации и постоперационного периода (койко-дни), выраженность болевого синдрома, сроки активации пациенток, характер и частота ранних и поздних осложнений. Наблюдение за пациентками в постоперационном периоде проводилось в течение года. Оценены относительные (RR) и атрибутивные риски (AR). Для определения и сравнения рисков симультанных вмешательств в основной и контрольной группах были выделены пациентки с аналогичными объемами хирургических вмешательств: из основной группы - 98 пациенток, которым в сочетании с гинекологической операцией произведены одномоментно холецистэктомия или герниопластика; из контрольной группы 64 пациенткам аналогичные операции проведены в два этапа. Для соблюдения принципов гомогенности учитывались: основное заболевание, сопутствующая патология, прогностически значимые факторы, такие как возраст пациенток, преморбидный фон, тяжесть основной и сочетанной патологий, длительность и особенности течения заболевания. Для анализа риска осложнений использовалась таблица сопряженности 2x2 с учетом 95% доверительного интервала (CI). Данные статистически обработаны программой EpiMax Table Calculator.

Таблица 1. Клинические показатели в основной и контрольной группе

| Клинические показатели | Оперативные вмешательства | |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | симультанные (n=254) M±m; | изолированные (n=122) M±m |
| Длительность операции (мин.) | 180,7±30,2 | 127,5±35,1 |
| Кол-во использованных наркотич. анальгетиков (мл) | 2,8±0,3 | 2,6±0,2 |
| Длительность использования наркотич. Анальгетиков (дн.) | 1,8±0,2 | 1,7±0,3 |
| Объем интраоперационной кровопотери (мл) | 290,3±46,3 | 220,8±32,9 |
| Кол-во постоперационных койко-дней | 2,7±1,6 | 2,45±2,2 |
| Общая длительность госпитализации | 3,7±2,1 | 3,45±2,2 |

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ показал, что время, потраченное на симультанные операции достоверно больше на 53 минуты, чем на изолированные ($p < 0,05$, таблица 1). Количество использованных наркотических анальгетиков, длительность их применения, а также длительность госпитализации несколько больше при симультанных операциях, однако достоверной разницы между этими показателями не выявлено ($p < 0,05$). В первый день постоперационного периода наркотические анальгетики были использованы в обеих группах у всех пациенток; на второй день в основной группе – у 95 (37,4%) пациенток, в контрольной группе – у 54 (44,3%) ($p < 0,05$).

Количество проведенных в стационаре койко-дней после симультанных операций 3,7 койко-дней, после изолированных гинекологических операций - 3,6, после хирургических операций - 3,3 койко-дней, при двухэтапно проведенных изолированных операциях - 6,6 койко-дней (диаграмма 1).

Объем интраоперационной кровопотери был меньше при изолированных операциях. При симультанных операциях объем кровопотери составил 290,3±46,3 мл, при одноэтапных операциях на одном этапе - 210,8±32,9 мл ($p < 0,05$, диаграмма 2), разница, в среднем, составила 80,5±6,7 мл. Эти показатели касаются гинекологических операций сочетанных с герниопластикой, холецистэктомией, аппендэктомией. При сочетании

герниопластики с кесаревым сечением кровопотеря при изолированном кесаревом сечении была незначительно меньше, чем при симультанной операции, однако статистически значимой разницы не выявлено.

При сравнительной оценке данных лабораторных и иммунологических показателей в основной и контрольной группах значимой разницы в полученных результатах не обнаружено.

Для оценки выраженности болевого синдрома в постоперационном периоде использована визуальная аналоговая шкала боли - Visual Analogue Scale (VAS), что заключается в следующем: пациента просят отметить на 10 см линии точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница соответствует определению - боли нет, правая - острая боль. Эти данные позволяют наглядно определить степень выраженности боли, которая оценивалась пациентками в покое и при движении. 6 часов спустя после оперативного вмешательства средний показатель выраженности боли как при симультанных, так и при изолированных операциях составил 3,12±0,29 балла. 166 (44,2%) пациенток оценили выраженность боли 3 баллами, 69 (18,6%) пациенток - 2 баллами. 24 часа спустя после операции выраженность болевого синдрома в баллах составила: в основной группе - 2,60±0,22 баллов, в контрольной - 2,58±0,27 баллов ($p > 0,05$, диаграмма 3).

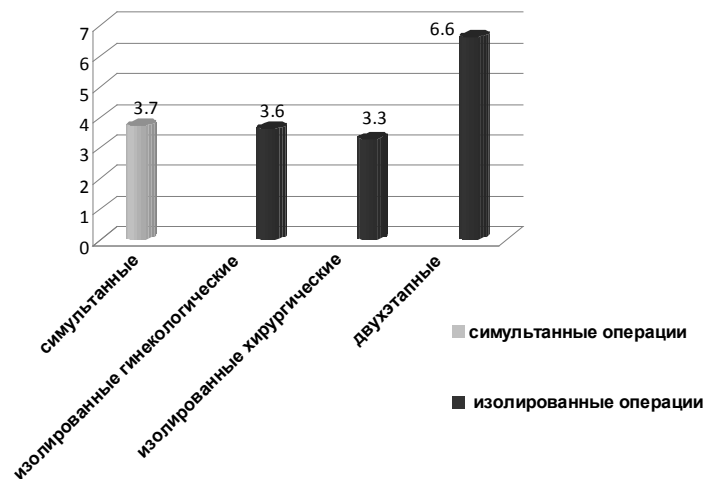


Диаграмма 1. Занятость койко-дней в послеоперационном периоде

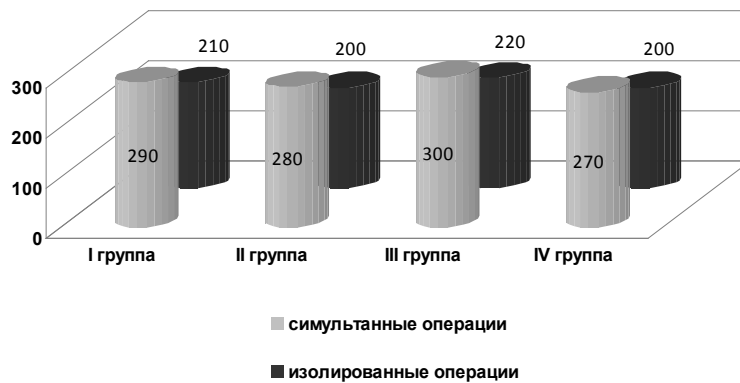


Диаграмма 2. Объем интраоперационной кровопотери в исследуемых группах (мл)

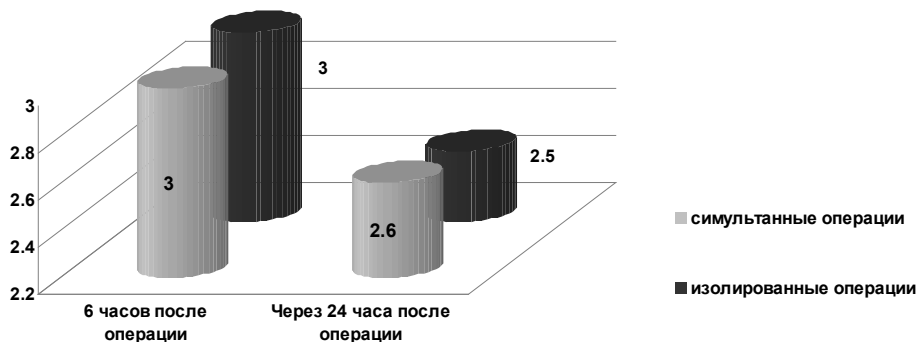


Диаграмма 3. Выраженность болевого синдрома в основной и контрольной группах

Значимым показателем оценки тяжести хирургического вмешательства является время активации пациенток, что определяет уровень их адаптации. Как при симультанных, так и при изолированных операциях наиболее ранняя активация пациенток в послеоперационном периоде наблюдалась при проведенных лапароскопических операциях. 4-5 часов спустя после хирургического вмешательства они могли сидеть в постели, 14-15 часов - встать ($p < 0,05$). При применении лапаротомных и комбинированных доступов время активации пациенток было значительно дольше, сесть в постели они могли спустя 8,3 часа спустя, а встать - 22,6 часа ($p > 0,05$).

В раннем послеоперационном периоде, при оценке результатов двухэтапно проведенных операций, выявлены следующие осложнения: тошнота (RR-1.47, CI-0.92-2.14), температурная реакция (RR -1.53, CI-0.92-2.21), рвота (RR -1.29, CI-0.72-2.01), раневой инфильтрат (RR -1.29, CI -0.55-2.11), соответственно, при этом были высокие показатели относительных и атрибутивных рисков (таблица 2). Из поздних послеоперационных осложнений чаще встречались болевые ощущения в брюшной полости - RR -1.29, CI -0.77-1.94 (таблица 3).

Таблица 2. Определение рисков в раннем послеоперационном периоде в основной и контрольной группах

| Осложнения | Контрольная группа | | Основная группа | | RR | CI | AR | X ² | p |
|-----------------------|--------------------|------|-----------------|------|------|-----------|-------|----------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | | | | | |
| тошнота | 18 | 28,1 | 16 | 16,3 | 1,47 | 0,92-2,14 | 0,17 | 2,577 | 0,108 |
| рвота | 12 | 18,8 | 14 | 14,3 | 1,29 | 0,72-2,01 | 0,10 | 0,646 | 0,422 |
| температурная реакция | 15 | 23,4 | 12 | 12,2 | 1,53 | 0,92-2,21 | 0,19 | 2,733 | 0,098 |
| дизурические явления | 2 | 3,1 | 4 | 4,1 | 0,83 | 0,14-1,98 | -0,06 | 0,000 | 1,000 |
| раневой инфильтрат | 8 | 12,5 | 6 | 6,1 | 1,29 | 0,55-2,11 | 0,11 | 0,217 | 0,641 |
| инфицированная рана | 2 | 3,1 | 4 | 4,1 | 0,83 | 0,14-1,98 | -0,06 | 0,000 | 1,000 |
| боль в области плеч | 2 | 3,1 | 2 | 2,1 | 1,25 | 0,22-2,34 | 0,10 | 0,000 | 1,000 |
| парез кишечника | 1 | 1,6 | 1 | 1,02 | 1,27 | 0,06-2,50 | 0,10 | 0,000 | 1,000 |
| пневмония | 1 | 1,6 | 1 | 1,02 | 1,27 | 0,06-2,50 | 0,10 | 0,000 | 1,000 |

Таблица 3. Определение рисков в позднем послеоперационном периоде в основной и контрольной группах

| Осложнения | Контрольная группа | | Основная группа | | RR | CI | AR | X ² | p |
|------------------------------------|--------------------|------|-----------------|------|------|-----------|--------|----------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | | | | | |
| болевые ощущения в брюшной полости | 15 | 23,4 | 16 | 16,3 | 1,29 | 0,77-1,94 | 0,10 | 0,847 | 0,358 |
| послеоперационные грыжи | 2 | 3,1 | 2 | 2,0 | 1,25 | 0,22-2,34 | 0,10 | 0,000 | 1,000 |
| посткастрационный синдром | 9 | 14,1 | 14 | 14,2 | 0,98 | 0,49-1,65 | -0,004 | 0,000 | 1,000 |
| постхолицестэктомический синдром | 3 | 4,7 | 4 | 4,1 | 1,08 | 0,29-2,10 | 0,03 | 0,000 | 1,000 |
| спаечная непроходимость | 1 | 1,6 | 1 | 1,02 | 1,27 | 0,06-2,50 | 0,10 | 0,000 | 1,000 |
| тромбоз вен нижних конечностей | 2 | 3,1 | 2 | 2,1 | 1,25 | 0,22-2,34 | 0,10 | 0,000 | 1,000 |
| лигатурный свищ | 1 | 1,6 | 1 | 1,02 | 1,27 | 0,06-2,50 | 0,10 | 0,000 | 1,000 |
| келоидные рубцы | 1 | 9,4 | 1 | 3,1 | 1,27 | 0,06-2,50 | 0,10 | 0,000 | 1,000 |

В ходе проводимого исследования выявлено, что относительные и атрибутивные риски осложнений раннего и позднего послеоперационного периодов не превышают единицу, что свидетельствует о средней степени корреляции оперативного метода с развившимися послеоперационными осложнениями. Необходимо отметить, что исходя из данных показателей X² и p, показатели частоты описанных послеоперационных осложнений не зависят от количества этапов хирургического вмешательства и их не следует рассматривать в качестве специфических показателей симультанных и изолированных операций. При изучении дополнительного или т.н. атрибутивного риска (AR), который определяет изученный показатель на 100 обследованных лиц, самый высокий показатель зафиксирован среди ранних послеоперационных осложнений:

с точки зрения температурной реакции (0,19) и тошноты (0,17). Во всех случаях при выявленных осложнениях своевременно проведена адекватная терапия, летальный случай не имел места.

Для определения финансовой эффективности симультанных операций сравнены стоимость этапов хирургического лечения при сочетанной патологии. В стоимость лечения были включены расходы, связанные с предоперационным обследованием пациенток, прямые и непрямые расходы лечения. Стоимость симультанных операций несколько превышает расходы по проведению одноэтапных изолированных операций, однако их проведение в 1,3 раза дешевле, чем при удалении сочетанных патологий раздельно в два этапа (диаграмма 4).

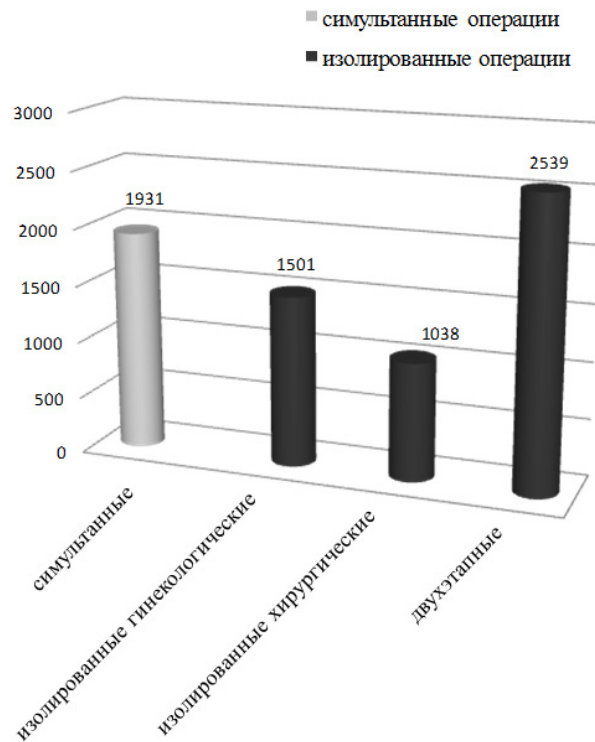


Диаграмма 4. Стоимость хирургического лечения в ларах

Таким образом, в результате проведенного исследования произведена оценка эффективности симультанных операций по следующим критериям: выраженность болевого синдрома, активация пациенток в послеоперационном периоде, частота ранних и поздних послеоперационных осложнений, возможность их проявления с учетом показателей относительных и атрибутивных рисков.

Анализ вышеприведенных данных позволяет сделать следующие выводы:

1. Симультанные операции являются безопасным методом лечения сочетанной гинекологической и хирургической патологий, что диктует необходимость их широкого внедрения в повседневную практику.
2. Увеличение длительности предоперационного обследования и послеоперационного пребывания в стационаре не влияет на частоту осложнений, симультанные операции являются возможностью излечения в пределах одной госпитализации и анестезии от нескольких сочетанных патологий.
3. Симультанные операции экономически выгодны, так как снижают занятость коечного фонда, расходы по проведению лечения сочетанной патологии.
4. Симультанные операции необходимо выполнять в многопрофильных учреждениях с соответствующей кадровой и технологической оснащенностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль Бикай. Оценка результатов симультанных абдоминальных операций. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Иваново: 2009.
2. Байрамов Н.Ю., Гадирова А.С. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении сочетанной гинекологической и хирургической патологии. Эндоскопическая хирургия 2009; 5: 1720.
3. Гордеева Т.В. Симультанные лапароскопические операции при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза у женщин. Автореф. дисс... канд. мед. наук. 2008.
4. Евтихова Е.Ю., Шурыгин С.Н., Грачев И.С., Муха А.В. Симультанные операции при патологии органов брюшной полости и послеоперационных вентральных грыжах. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2006; 3: 44-45.
5. Запоржан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дронов А.И. Симультанные операции при сочетании гинекологической и хирургической патологии. Репродуктивная эндокринология 2013; 3.
6. Иванов В.В., Пучков К.В. Одномоментные лапароскопические оперативные вмешательства при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости и малого таза у пациентов с ожирением. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2011; 11: 95-99.

7. Лебедева Е.А. Симультанные лапароскопические холецистэктомия и гинекологические операции при сочетанной патологии пузыря и органов малого таза. 2010.
8. Стрижелецкий В.В., Рутенбург Г.М. Экономическая эффективность симультанных операций в хирургии и гинекологии. Московский хирургический журнал 2008; 1: 2630.
9. Щемяков Д.С., Максюков С.Ю. Клиническая эффективность выполнения симультанных операций на верхнечелюстной пазухе при открытом синус лифтинге. Фундаментальные исследования 2014; 4.
10. Dronova V.L., Dronov A.I., Kryuchina E.A., Teslyuk R.S., Lutsenko E.V., Nastashenko M.I. Simultaneous operations in combined surgical and gynecological diseases. Ukrainiy Zhurnal Khirurgii 2013; 2(21): 143-1.
11. Hart S., Ross S. Laparoendoscopic singlesite combined cholecystectomy and hysterectomy. Rosemurgy, Invasive Gynecol. 2010; 6.
12. Kaplan H., Bar-Meir E. Safety of combined abdominoplasty and total abdominal hysterectomy: fifteen cases and review of the literature. Plast.surg. 2005; 4.
13. Kenton K., Sinno S. Assessing the safety and efficacy of combined abdominoplasty and gynecologic surgery. Shan Plast. Surg. 2011; 3.
14. Uwaezuoke S., Udoye E. Endometriosis of the appendix presenting as acute appendicitis: a case report and literature review. Etebu Health Sci. 2013; 1.

SUMMARY

BENCHMARKING STUDY OF EFFECTIVENESS OF SIMULTANEOUS AND ISOLATED SURGERIES

Kintraia N., Mosidze B., Melia L., Sulukhia R.

Tbilisi State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Georgia

Benchmarking study was conducted on effectiveness of simultaneous and isolated surgeries in practice of obstetrics and gynecology.

In terms of the work, data were analyzed on the isolated and simultaneous surgeries with the patients with combined gynecological and surgical pathologies, requiring operative treatment. Main group included 254 patients with combined abnormalities, who underwent simultaneous surgeries; control group included 122 patients who underwent surgical treatment for combined diseases consecutively in two stages, in different times. Periodicity of complications in early and late post-surgical periods was evaluated, as well as risk ratio (RR) and attributable risk (AR). Simultaneous surgery is safe method of treatment of combined gynecological and surgical abnormalities. Notwithstanding extension of duration of pre-surgical examinations and post-surgical hospital stay, simultane-

ous operations are considered to be opportunity for being cured from several combined abnormalities within one hospitalization and anesthesia, creating positive moral and psychological background for the patients and making additional argument in favor of their conducting.

Keywords: isolated and simultaneous surgeries, risk ratio, combined gynecological and surgical pathologies, attributable risk, complications in early and late post-surgical periods.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИМУЛЬТАННЫХ И ИЗОЛИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ

Кинтрая Н.П., Мосидзе Б.А., Мелия Л.Г., Сулухия Р.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии, Грузия

Проведен сравнительный анализ эффективности симультаных и изолированных операций в акушерско-гинекологической практике.

Проанализированы данные по симультаным и изолированным операциям у пациенток с сочетанной гинекологической и хирургической патологиями. Основную группу составили 254 пациентки с сочетанной патологией, которым проведены симультаные операции, контрольную группу - 122 больных, которым хирургическое лечение по поводу сочетанных заболеваний проведено последовательно в два этапа, отдельно по времени. Оценена частота осложнений в раннем и позднем послеоперационном

периодах, относительные (RR) и атрибутивные риски (AR). Симультаные операции являются безопасным и эффективным методом лечения сочетанной гинекологической и хирургической патологий. Несмотря на некоторое увеличение длительности предоперационного обследования и послеоперационного пребывания в стационаре, симультаные операции рассматриваются как возможность лечения в пределах одной госпитализации и анестезии нескольких сочетанных патологий, что создает положительный морально-психологический фон для пациенток, является экономически эффективным и рентабельным, что служит дополнительным аргументом в пользу их проведения.

რეზიუმე

სიმულტანური და იზოლირებული ოპერაციების ეფექტურობის შედარებითი ანალიზი

ნ. კინტრაია, ბ. მოსიძე, ლ. მელია, რ. სულუხია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ჩატარდა სიმულტანური და იზოლირებული ოპერაციების ეფექტურობის შედარებითი ანალიზი. 254 პაციენტს ჩატარდა სიმულტანური ოპერაციები (ძირითადი ჯგუფი), ხოლო 122 პაციენტს - იზოლირებული ორეტაპიანი ოპერაციული ჩარევები (საკონტროლო ჯგუფი). კვლევის პროცესში შესწავლილი იყო პოსტოპერაციული ადრეული და

მოგვიანებითი გართულებების სისშირე, ხასიათი, შეფარდებითი (RR) და ატრიბუტული რისკები (AR). ავტორების მიერ დადგენილია, რომ სიმულტანური ოპერაციები წარმოადგენს შერწყმული გინეკოლოგიური და ქირურგიული დაავადებების მკურნალობის ეფექტურ, უსაფრთხო, ეკონომიურად რენტაბელურ მეთოდს.

IMAGING GUIDED MEDIASTINAL PERCUTANEOUS CORE BIOPSY – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS

¹Azrumelashvili T., ¹Mizandari M., ¹Magalashvili D., ²Dundua T.

¹Tbilisi State Medical University, High Technology Medical Center - University Clinic; ²Clinic Cortex, Tbilisi, Georgia

Biopsy of mediastinal masses is very important and quite often critical for the correct diagnosis establishment and thus, for adequate treatment tactics selection in clinical practice of oncology, oncohematology, phtysiatry etc. There are several alternative methods of obtaining tissue samples from mediastinal lesions for hystopathological analysis. These include surgical techniques such as thoracotomy, video assisted thoracoscopy (VAT), cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy; needle biopsy techniques such as transbronchial needle biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsies are also used [10,15,26].

Image-guided percutaneous needle biopsy is a reliable technique for the diagnosis of thoracic lesions, including assessment of mediastinal lesions. Percutaneous image-guided mediastinal biopsies are usually performed with computed tomographic and ultrasonographic guidance, which allows precise localization and documentation of the biopsy needle and target lesions [8,13,16-18,21,22].

Different techniques for CT-guided percutaneous needle biopsy of mediastinal lesions have been advocated; these include extrapleural or direct mediastinal approaches such as parasternal, paravertebral, trans-sternal and subxiphoid approaches; the transpulmonary approach might be used also. Ultrasound guidance of mediastinal biopsy procedure is used in cases when the biopsy “target” is adjacent to the thoracic wall and is adequately imaged by this imaging modality [3].

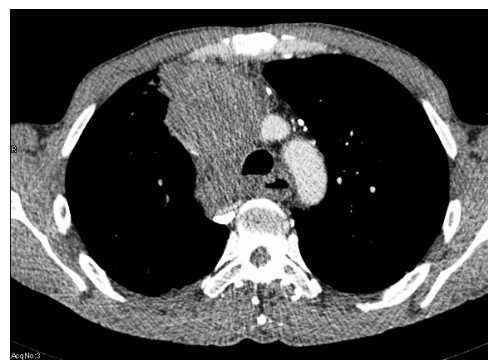
There are only few contraindications that preclude the use of percutaneous biopsies in every case. absolute contraindication being suspicion of hydatid cyst; whereas relative contraindications are bleeding diathesis, bullous emphysema, pulmonary hypertension and a high rank of vascular tumor. Biopsy complications include pneumothorax, hemoptysis, hemothorax, infection and air embolism, with the most common complication as pneumothorax [2].

Although there is a consensus in the literature regarding the importance of imaging guided mediastinal percutaneous core biopsy (IGMPCB), still the biopsy technique details, reported success rate, types and rate of complications vary significantly [4,5,7,12-14,16-18,20].

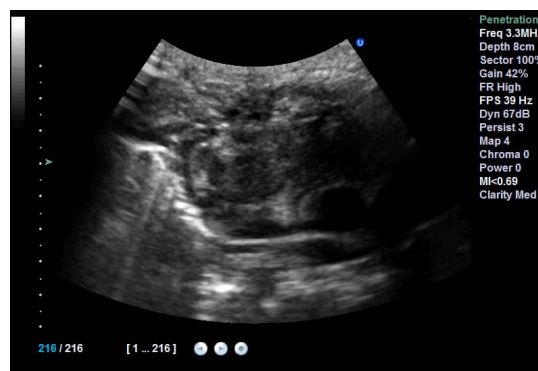
The purpose of the paper is to present our experience of IGMPCB in terms of procedure planning, biopsy technique, procedure complications and their management.

Material and methods. Procedure planning: The approach to a biopsy of mediastinal lesion in a given patient depends on multiple factors, including the clinical circumstances, the location and size of the target lesion and the presence of comorbid conditions. Patients are placed supine, prone, in lateral decubitus or even upright position, depending on the location of the lesion, safe approach for needle placement and imaging guidance modality. All patients referred for the biopsy procedure after preliminary imaging undergo blood tests for a full coagulation profile, hemoglobin level, platelet count. A platelet count of at least 50,000 and INR value of less than 1.5 was prerequisite for the procedure. If needed, the coagulation profile was corrected before taking the patient for procedure. Uncorrectable coagulopathy and SVC syndrome is suggested to be the contraindication for mediastinal biopsy.

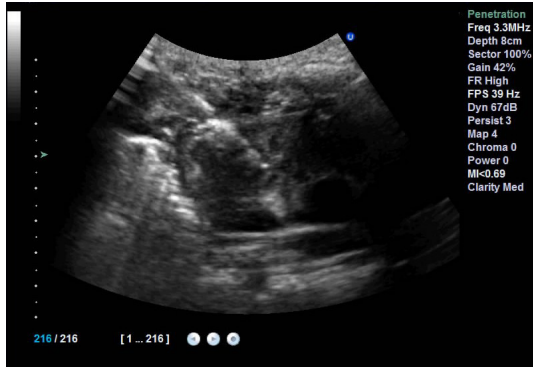
Pict. 1-3. Patient A. US guided mediastinal biopsy.



Pict.1. CT with contrast delineates the anterior mediastinum mass, reaching anterior chest wall



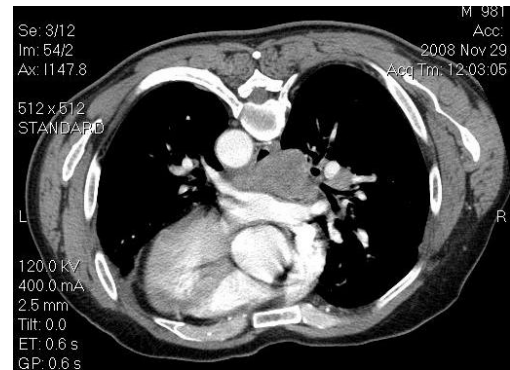
Pict. 2. US guided biopsy - the biopsy device tip is seen beyond the “target” (Arrow)



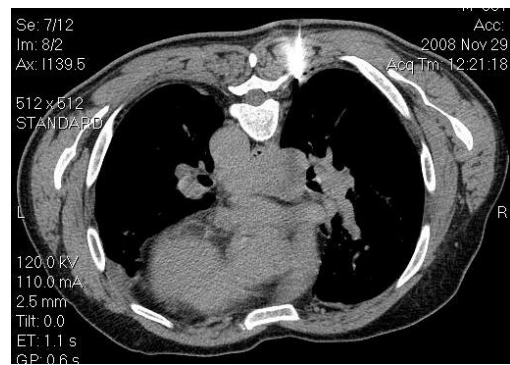
Pict. 3. US guided biopsy - the biopsy device is seen in the "target" (Arrow)

The thorough evaluation of pre-procedure imaging data is performed to determine the imaging guidance type and the best approach for percutaneous biopsy in each case; In cases, when chest CT with or without the intravenous contrast shows the mediastinal mass adjacent to the thoracic wall, patient undergoes the US examination and if adequately imaged on US, the biopsy procedure is planned using US guidance. The mediastinal lesions can be biopsied with sonographic guidance using an anterior approach for anterior and some middle mediastinal lesions, posterior paravertebral approach for posterior mediastinal lesions and suprasternal approach for superior mediastinal lesions. US guided biopsy of anterior mediastinal lesions can be accessed using jugular notch, supra and infraclavicular and intercostal (parasternal for anterior and paravertebral for posterior mediastinum) approaches. The posterior mediastinal lesions can be accessed intercostally by the paravertebral approach. 5 to 10 MHz curvilinear or linear transducers are used for either "Free Hand" or fixed needle guide US guidance technique; both techniques are combined with color Doppler for vessel imaging. In all cases of US guidance needle passes extrapleurally. Mediastinal nodules or masses that are surrounded by aerated lung parenchyma cannot be visualized by sonography and therefore cannot be biopsied. CT guided biopsy is used if the "target" cannot be imaged adequately by US. A CT scan using thin axial sections was obtained after intravenous contrast administration to delineate vascular structures and differentiate vessels from lymph nodes. Then, the most suitable slice is chosen to reach the lesion and avoid injury to vascular structures and vital organs. The plane location is shown on skin surface with axial laser beam localizer incorporated in the CT gantry; the entry point is precisely determined by the repeated thin slice CT scan positioning radiopaque markers along this laser light beam. The exact depth of the lesion from the skin surface is calculated on the scanner in the plane of biopsy trajectory.

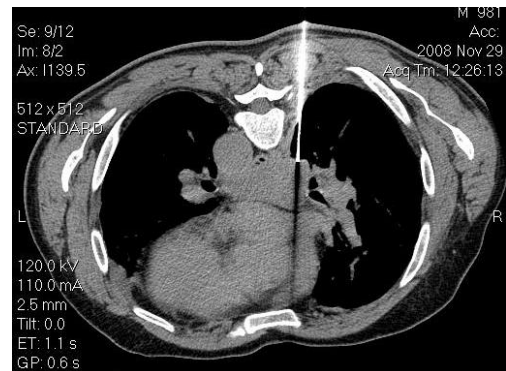
Pict. 4-7. Patient B., CT guided biopsy of posterior mediastinum mass.



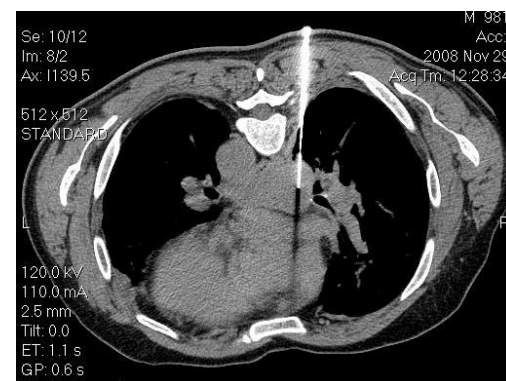
Pict. 4. CT with venous contrast delineates the biopsy "target"



Pict. 5. Biopsy device inserted beyond the pleura; CT documents the adequate puncture direction



Pict. 6. Biopsy device is positioned beyond the "target"



Pict. 7. Biopsy device position in the "target" is documented

For both (US and CT) guidance techniques after the entry site determination skin is prepared in surgical fashion. Local anesthesia is administered at the skin puncture site and along the expected needle tract. A small dermatomy is made at the entry and needle was introduced; While US guidance the needle movement and its adequate final position in “target” is monitored in real-time; on CT guidance the needle insertion is performed step-by-step, having CT scan repeated in order to control the adequate direction and safety of every step. In transpleural cases the first step insertion depth is selected so that the needle should not penetrate pleura; after this the next CT scan is performed to confirm the adequate direction; If inadequate, the needle position was readjusted. The needle tip, located beyond the “target” and the position of the deepest insertion of the biopsy device is also documented on CT. Postprocedure CT scan is obtained to exclude immediate postprocedure pneumothorax and hemorrhage.

165 IGMPCB biopsy procedures has been performed to 156 patients in total using tru-cut biopsy device with 18 G and 16 G needles; In 9 cases the repeated biopsy procedure has been performed as the obtained specimen appeared to be non-informative. According to imaging guidance type the patients were subdivided in two main groups - US guided biopsy (40 patients, 40 procedures) and CT guided biopsy (116 patients, 125 procedures).

Among US guided 40 biopsy procedures, the target was anterior, middle or posterior mediastinum in 37 (92.5 %), 0 (0 %) and 3 (7.5%) cases respectively. According to biopsy target size patients were subdivided in three groups: target size under 2 cm - 5 cases (all anterior mediastinum), 2-5 cm - 18 cases (anterior - 15, posterior - 3) and above 5 cm - 17 (all anterior mediastinum). 18 G diameter needle was used in 21 patients, 16 G diameter - in 19 patients. Patients distribution according the biopsy “target” size, location, biopsy needle passes and needle diameters is shown in Table 1. No repeated procedures were needed as the first one enable to obtain the informative biopsy specimen. It should be mentioned that in some cases multiple needle passes were used, but this circumstance is not important as needle was not traversing the lung tissue and color Doppler was used in order to avoid vessel damage in all US guided biopsies. No procedural complications were observed on US guidance cases.

CT guided biopsy was performed to 116 patients (125 procedures). The target was anterior, middle or posterior mediastinum in 52 (41.6%), 11 (8.8%) and 62 (49.6%) cases respectively. According to biopsy target size patients were subdivided in three groups: target size under 2 cm (anterior 1, middle 5 and posterior 12), 2-5 cm (anterior 27, middle 3 and posterior 29) and above 5 cm. (anterior 24, middle 3 and posterior 21).

In high risk patients with concomitant lung problem (severe decrease of breathing surface, bullous emphysema), who needed the lung to be traversed by biopsy device in order to reach the “target” under CT guidance, the special preventive techniques has been used - hydrodissection by saline injection or artificial controlled pneumothorax. Both techniques allowed to avoid the lung tissue puncture, thus preventing potentially very hazardous pneumothorax for this particular patients. In case of hydrodissection it is achieved by saline injection in mediastinal fat using puncture needle, positioned there by CT guidance - thus, the lung tissue is pushed away from needle trajectory by bulging saline. In cases of artificial pneumothorax pleural tube was placed before the procedure for lung tissue controlled collapse; it enables the biopsy device to pass extrapulmonally so that after biopsy air aspiration and tube withdrawal there is no risk of pneumothorax. Hydrodissection was used in 5 cases, artificial pneumothorax - in 3 cases. The patients distribution according the biopsy “target” size, location, needed biopsy needle passes and needle diameters, artificial pneumothorax and hydrodissection is shown in Table 2. This number includes 9 repeated procedures performed in the cases when morphological interpretation was not possible due to inadequate specimen character and/or quantity; all repeated procedures were needed when the target size was above 5 cm (anterior mediastinum -1, middle -3 and posterior-5 procedures).

Biopsy procedures are performed under local anesthesia; the patients are observed for 1-2 h after the procedure to ensure their hemodynamic stability and to monitor their respiratory status. Expiratory chest radiographs were obtained 2 h after the biopsy in patients in whom the pleural surface had been punctured during the biopsy procedure.

Table 1. US guided biopsy (40 patients - 24.2%)

| Target Size | Anterior Mediastinum 37 (92.5%) | | Posterior Mediastinum 3 (7.5%) | |
|-------------|------------------------------------|------|-----------------------------------|------|
| | Needle Diameter | | Needle Diameter | |
| | 16 G | 18 G | 16 G | 18 G |
| under 2 cm | 2 | 3 | | |
| 2-5 cm | 7 | 8 | 1 | 2 |
| Above 5 cm | 9 | 8 | | |

Table 2. CT guided biopsy (125 patients – 75.8%)

| Target size | Needle Diameter | Anterior Mediastinum 52 (41.6%) | | | Middle Mediastinum 11 (8.8%) | | | Posterior Mediastinum – 62 (49.6%) | | | | | | | | | |
|-------------|-----------------|------------------------------------|---|---|---------------------------------|---|---|------------------------------------|---|---|-----------------|---|---|-------------------------|---|---|--|
| | | Number of needle passes | | | Number of needle passes | | | Number of needle passes | | | Hydrodissection | | | Artificial pneumothorax | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | |
| under 2cm | 16G | | | | | | | 2 | 3 | | | | | | 1 | | |
| | 18G | | 1 | | | 1 | | 5 | 2 | | 1 | | | | 1 | | |
| 2-5cm | 16G | 8 | 5 | | | 1 | | 11 | 2 | | 1 | | | | 2 | | |
| | 18G | 9 | 5 | | 1 | | 1 | 13 | 2 | | 1 | | | | 1 | | |
| Above 5 cm | 16G | 14 | | 1 | 1 | | | 12 | | | | | | | | | |
| | 18G | 10 | | | 2 | | 1 | 9 | | | | | | | | | |

Tables 3. Complication on CT guided biopsy (Anterior mediastinum)

| Target size | Needle Diameter | Anterior Mediastinum | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----------------|-------------------------|---|---|-------------------|---|---|---------------------|---|---|-----------------------|---|--|-----------------------|---|---|--|---|--|--|
| | | Pneumothorax -6 (26.2%) | | | | | | | | | Hemothorax - 1 (4.3%) | | | Hemoptysis - 1 (4.3%) | | | | | | |
| | | Needle passes | | | | | | | | | Needle passes | | | Needle passes | | | | | | |
| | | 1 | | | 2 | | | Three | | | 1 | 2 | | 3 | 1 | 2 | | 3 | | |
| under 2 cm | 16 G | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 18 G | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2-5cm | 16 G | | | | | | | | | | | | | 1 | | | | 1 | | |
| | 18 G | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Drainage | | | Aspiration | | | Self limited | | | | | | | | | | | | |
| | | Needle passes | | | Needle passes | | | Needle passes | | | | | | | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | | | | | | | | | | |
| under 2 cm | 16 G | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 18 G | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2-5cm | 16 G | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 18 G | | | | 1 | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | |

Results and their discussion. Adequate tissue material was obtained at the first attempt in 156 (94.5%) cases; in 9 (5.5%) cases the repeated procedure was needed. The procedure was easily tolerated by patients; the significant pain, requiring administration of additional analgetics in postprocedure period was mentioned in 3 (1.8%) cases. No complications were detected after US guided procedures (Table 1); Procedure related complication were detected in 23 (13.9% of all procedures) cases in total; among them in 17 (10.3% of complications) cases pneumothorax, in 4 (2.4%) hemothorax and in 2(1.2%) hemoptysis was detected. Anterior, middle and posterior mediastinum biopsy complication incidence and distribution according biopsy “target” size, applied needle passes, needle diameters and

complication management is shown in Tables 3, 4 and 5 respectively. Hemoptysis and hemothorax was self-limiting in all cases. 10 pneumothorax cases happened to be self-limited; in 3 pneumothorax cases aspiration was needed, and in 4 cases - pleural drainage was required.

Focal intraparenchymal hemorrhage along the needle tract is seen on immediate postbiopsy CT in all cases of transpulmonary pass and required no treatment.

In all cases of presented material it was possible to find the through-soft-tissue approach for any mediastinal biopsy “Target” either by US, or by CT guidance and there was no need to perform trans-sternal passes.

Table 4. Complication on CT guided biopsy (Middle mediastinum)

| Target size | Needle Diameter | Middle Mediastinum | | | | | |
|-------------|-----------------|-------------------------|-----|-------|----------------------|-----|-------|
| | | Pneumothorax - 2 (8.7%) | | | Hemothorax - 1(4.3%) | | |
| | | Needle passes | | | Needle passes | | |
| | | One | Two | Three | One | Two | Three |
| Under 2 cm | 16 G | | | | | | |
| | 18 G | | 1 | | | | |
| 2-5cm | 16 G | | 1 | | | | |
| | 18 G | | | | 1 | | |
| | | Drainage | | | Self limited | | |
| | | Needle passes | | | Needle passes | | |
| | | One | Two | Three | One | Two | Three |
| Under 2 cm | 16 G | | | | | | |
| | 18 G | | | | | 1 | |
| 2-5cm | 16 G | | 1 | | | | |
| | 18 G | | | | | | |

IGMPCB is less invasive than mediastinoscopy as it requires only local anesthesia in adult patients. In comparison to other alternative methods, transthoracic biopsies are cost-effective because they shorten the period from admission to diagnosis, decrease the number of surgical procedures and shorten the time of hospital stay, which reduces overall treatment costs. There are only few contraindications that preclude the use of percutaneous biopsies in every case. Suspicion of hydatid cyst and uncorrectable coagulopathy should be suggested to be the absolute contraindication;

whereas situation might be easily managed in case of relative contraindications (bleeding diathesis, bullous emphysema, pulmonary hypertension) by use of special techniques (hydrodissection and/or artificial pneumothorax) avoiding the transpulmonary needle pass.

Sonography may visualize the biopsy “target”, when it’s adjacent to the thoracic wall or thoracic inlet; There are numerous advantages of using sonography as an imaging guidance modality [3].

Table 5. Complication on CT guided biopsy (posterior mediastinum)

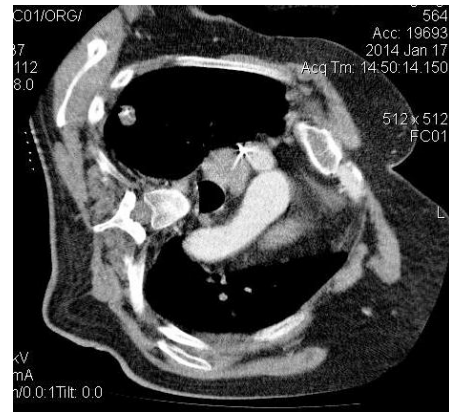
| Target size | Needle Diameter | Posterior Mediastinum | | | | | | | | |
|-------------|-----------------|--------------------------|-----|-------|----------------------|-----|-------|---------------------|-----|-------|
| | | Pneumothorax - 9 (39.2%) | | | Hemothorax - 2(8.7%) | | | Hemoptysis -1(4.3%) | | |
| | | Needle passes | | | Needle passes | | | Needle passes | | |
| | | One | Two | Three | One | Two | Three | One | Two | Three |
| Under 2 cm | 16 G | 1 | 2 | | 1 | | | | | |
| | 18 G | | | | | | | 1 | | |
| 2-5cm | 16 G | 2 | 2 | 1 | 1 | | | | | |
| | 18 G | | 1 | | | | | | | |
| | | Drainage | | | Aspiration | | | Self limited | | |
| | | Needle passes | | | Needle passes | | | Needle passes | | |
| | | One | Two | Three | One | Two | Three | One | Two | Three |
| Under 2 cm | 16 G | | 1 | | 1 | | | | 1 | |
| | 18 G | | | | | | | | | |
| 2-5cm | 16 G | | | 1 | | | | 2 | 2 | |
| | 18 G | | | | | 1 | | | 1 | |

It allows for real-time monitoring of both the needle and biopsy “target”, showing any motion due to respiration or needle advancement process. During needle insertion, color Doppler imaging can be used either continuously or intermittently until the needle is beyond the “target”. US provides with possibility to get images in any planes choosing the most safe approach with regard to color Doppler imaged vascular structures. Many superior mediastinal lesions are amenable to sonographically guided biopsy because of the multiplanar capabilities of sonography; It is important, that unlike CT, the patient does not have to be supine. The biopsy can be performed having patient positioned in any manner, including upright or semiupright position, what is important, if patient has dyspnea. The puncture itself might be performed either by “Free-Hand” or fixed needle guide technique. All above mentioned makes US guidance of the biopsy procedure quite safe and convenient, but it is not always possible; namely, the “target” cannot be imaged if there is an aerated lung tissue between it and the thoracic wall. In such cases IGMPCB switches to CT guidance, which provides the adequate imaging of the biopsy “target” and adjacent vascular structures in all cases. The entry site exact site with regard to surrounding vessels is determined using axial laser beam localizer incorporated in the CT gantry positioning the radiopaque markers along this laser light beam. Step-by-step CT follow-up of the needle insertion enables to advance the biopsy device precisely and safely, documenting the needle tip beyond the “target” and into it.

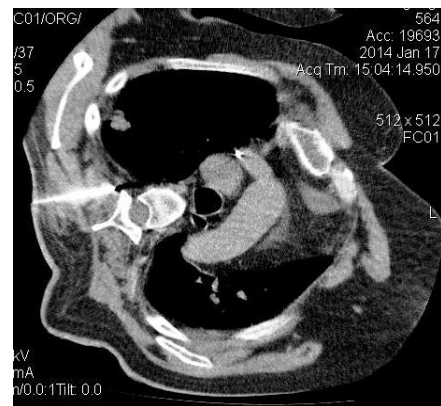
The high rate of biopsy procedure success, low invasiveness, cost-effectiveness proves IGMPCB advantage in comparison to more invasive techniques (thoracotomy, VAT, mediastinoscopy). The incidence of pneumothorax in patients undergoing transthoracic needle biopsy has been reported to be from 17-26.6% [2,11] and it is thought that the risk of pneumothorax increases with increasing needle diameter, but some studies suggest no difference in pneumothorax rate between larger and smaller needles [14,13]. Tru-cut 18 and 16 G diameter needle comparison on our material showed higher incidence of pneumothorax when larger diameter needle (16 G) was used. This complication was also highly associated with multiple needle passes. Although one of the reports supporting no correlation between the number of passes with the incidence of pneumothorax was of Halloush et al. [1,8].

Incidence of pneumothorax, require chest tube placement is 1.55%; on our material (17 patients, complicated by pneumothorax) tube placement was required in 4 (1.2%) cases.

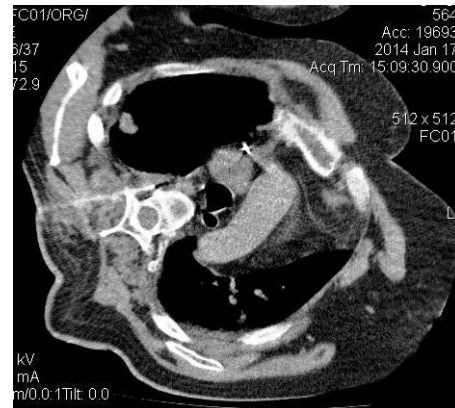
Pict. 8-14. Patient C., hydrodissection by lydocain&saline injection beneath the parietal pleura has been performed to avoid the lung penetration during the biopsy procedure.



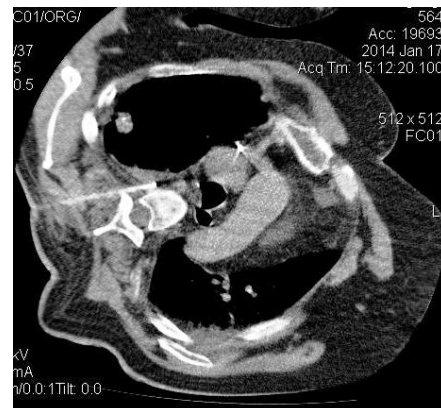
Pict. 8. CT with contrast delineates the “target” between SVC and trachea



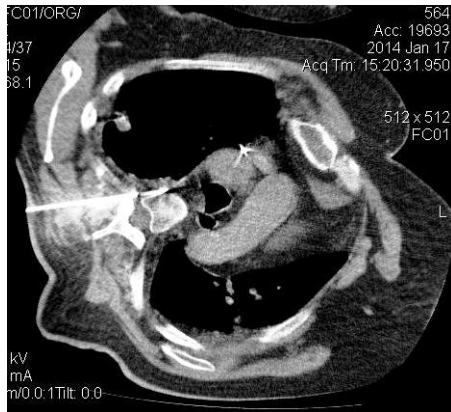
Pict. 9. CT guided hydrodissection



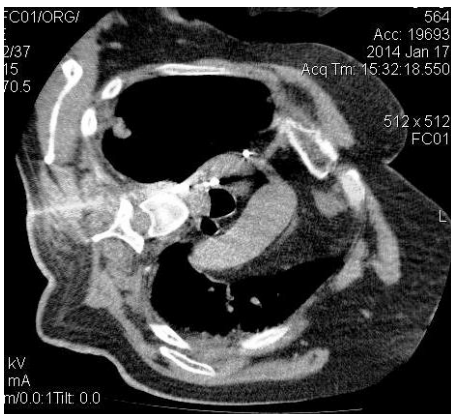
Pict. 10. CT guided hydrodissection



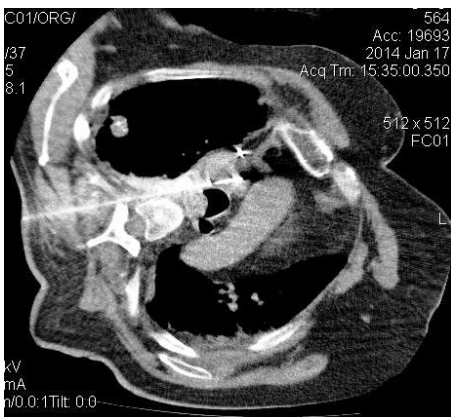
Pict. 11. CT guided hydrodissection



Pict. 12. Biopsy device inserted



Pict. 13. Biopsy device beyond the "target" (Arrow)



Pict. 14. Biopsy device in the "target" (Arrow)

Incidence of parenchymal hemorrhage and hemoptysis during tranpulmonary biopsy is reported in 4 to 27% [11]. On our material focal hemorrhage along the biopsy device using tranpulmonary pass was revealed in all cases; no further treatment was required for it. Self-limiting hemothorax and hemoptysis was documented in 4 (2.4%) and 2 (1.2%) cases respectively.

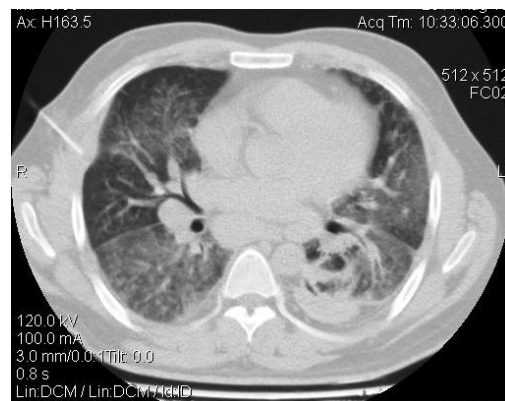
Air embolism is an extremely rare but potentially fatal complication of mediastinal biopsy, with an estimated occurrence of 0.061% [9,2]. Air may enter the pulmonary venous system by inadvertent placement of the needle

tip within a pulmonary vein, or inadvertent placement of the needle through both a bronchus and an adjacent pulmonary vein, creating a fistula between the two structures. This complication was not observed on our material.

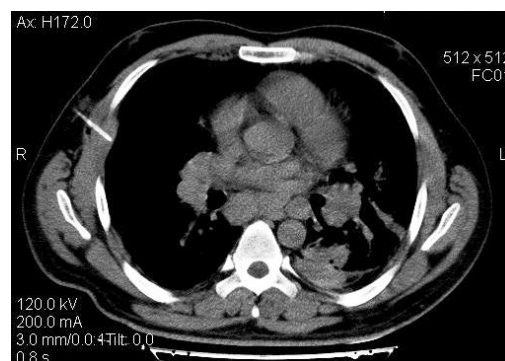
Superior mediastinal/substernal lesions can be difficult to access with CT because of the overlying manubrium and great vessels of the aortic arch. To perform these biopsies under CT guidance gantry angulation might be used. Some investigators also use a trans-sternal approach [19]; in all our cases the biopsy "target" was achieved using trans-soft tissue access.

In cases of US guidance either the "Free Hand" approach or fixed needle guide can be used; as the biopsy "target" on mediastinal US guided biopsy is superficial and the "Free-Hand" technique provides with more flexibility with different approaches, it should be preferred for this procedure guidance. It should be mentioned, that choice between those two US guidance techniques varies significantly and highly depends on the institutional preference; we use both techniques; preferring "free hand" for the most superficial masses.

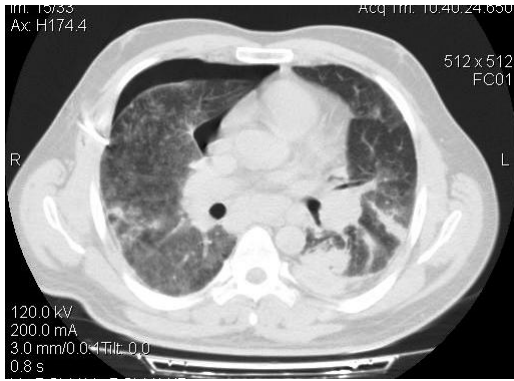
Pict. 15-23. Patient D., artificial pneumothorax has been performed in order to avoid the lung puncture and life-threatening post-biopsy pneumothorax in patient with bilateral lung opacities.



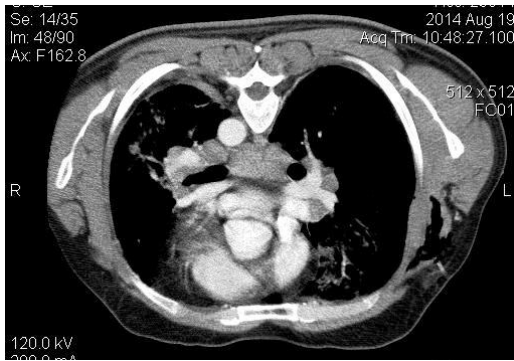
Pict. 15. CT guided pleural puncture



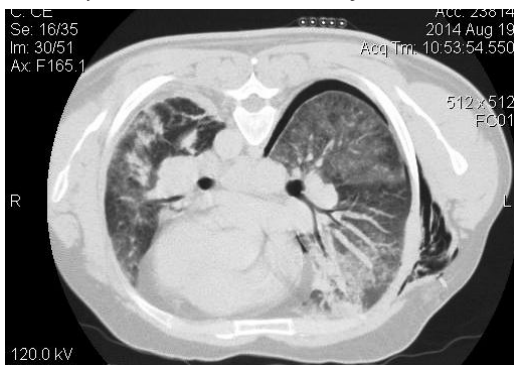
Pict. 16. CT guided pleural puncture



Pict. 17. Artificial pneumothorax is induced



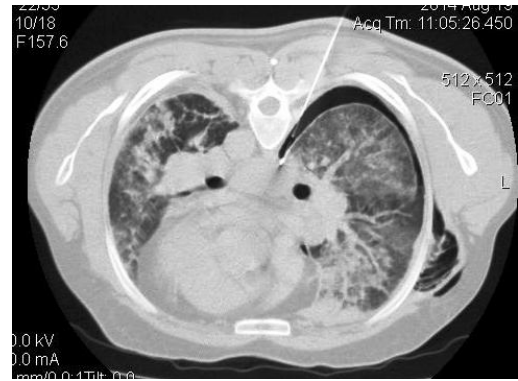
Pict. 18. The "target" - subcarinal lymph node package - is delineated by intravenous contrast injection



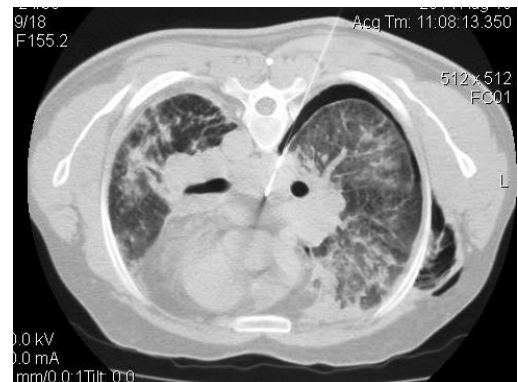
Pict. 19. Markers are positioned for puncture site choosing



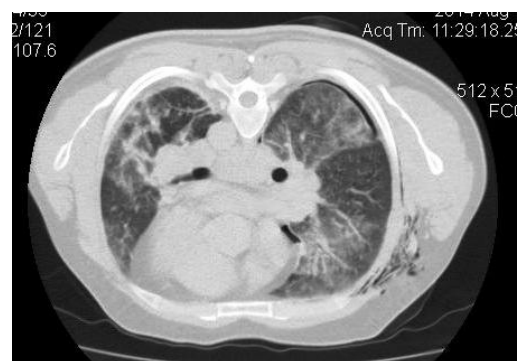
Pict. 20. Biopsy device is inserted beyond the pleura



Pict. 21. Biopsy device reaches the "target" extrapulmonally



Pict. 22. Biopsy device is in the "target"



Pict. 23. After air aspiration from pleural cavity

Conclusions: Image guidance allows precise localization of target lesion and access to virtually all mediastinal compartments including those that are inaccessible with other alternative methods, such as mediastinoscopy, transbronchial biopsy and endoscopic ultrasound-guided biopsy. Virtually, appropriate imaging guidance excludes the need of trans-sternal approach for IGMPCB. Ultrasound is the most efficient for biopsy guidance, if the target is adequately imaged by it; the advantages of US guidance are: a) possibility of real-time needle movement control b) possibility of real-time blood flow imaging b) noninvasiveness c) cost-effectiveness d) possibility to perform the biopsy at the bedside, in a semiupright position; so, ultrasound is a "Gold Standard"

for procedure guidance if the “target” can be adequately imaged by this technique. The US guidance is impossible if bone or air is between the “target” and skin surface and IGMPCB should be performed under CT guidance; the advantage of which is the possibility of all thoracic structures visualization. When the adequate guidance technique used, PIGMLNCB is a safe procedure and should be recommended for wide use when appropriate indications are determined. CT guided hydrodissection or artificial pneumothorax provides with possibility to perform the biopsy procedure safely in cases, when the needle trajectory passes the lung tissue and should be suggested routinely for patients to whom postprocedure pneumothorax is of especially high risk.

Pneumothorax was associated with multiple Needle passes and larger diameter needle use.

The safety and biopsy procedure success high rate proves the use of IGMPCB as a first choice procedure when the mediastinal mass morphology is needed.

REFERENCES

1. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. *Journal of Thoracic Disease*. 2014; 6(Suppl 1): 99-107.
2. Carol C. Wu, Michael M. Maher, Jo-Anne O. Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management. *American Journal of Roentgenology* 2011; 196: 678-682.
3. Chen F, Jiang TA, Zhao QY. Percutaneous biopsy of anterior mediastinal mass guided by real-time US fused with CT. *J Clin Ultrasound* 2011; 39:38-40.
4. Das TK, Bandyopadhyay A, Laha R, Sen S, Mangal S, Mitra PK. CT guided fine needle aspiration cytology of thoracic mass lesions: A prospective study of immediate cytological evaluation. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50:51-5.
5. De Filippo M, Onniboni M, Rusca M, Carbognani P, Ferrari L. Advantages of multidetector-row CT with multiplanar reformation in guiding percutaneous lung biopsies. *Radiol Med* 2008; 113(7): 945-53.
6. Fang WT, Xu MY, Chen G, Chen Y, Chen WH. Minimally invasive approaches for histological diagnosis of anterior mediastinal masses. *Chin Med J (Engl)*. 2007; 120(8):675-9.
7. Fanny D, Manoj S, Shreedevi P, Shilin N. Fine needle aspiration cytology of anterior mediastinal masses. 2008; 51(1): 88-90.
8. Halloush RA, Khasawneh FA, Saleh HA, et al. Fine needle aspiration cytology of lung lesions: a clinicopathological and cytopathological review of 150 cases with emphasis on the relation between the number of passes and the incidence of pneumothorax. *Cytopathology* 2007; 18:44-51.
9. Hiraki T, Fujiwara H, Sakurai J, et al. Nonfatal systemic air embolism complicating percutaneous CT-guided transthoracic needle biopsy: four cases from a single institution. *Chest* 2007; 132:684-690.
10. Hiroshi Date. Diagnostic Strategies for Mediastinal Tumors and Cysts. *Thoracic Surgery Clinics*. 2009; 19(1): 29-35.
11. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur Radiol* 2008; 18:1356-1363.
12. Klein J, Johnson A, Watson E, Mount S. CT-guided transthoracic needle biopsy in the diagnosis of sarcoidosis *Journal of Thoracic Imaging* 2009; 24(1): 23-30.
13. Kulkarni A, Roy D, Thakur M. Percutaneous computed tomography-guided core biopsy for the diagnosis of mediastinal masses. 2008; 3(1): 13-17.
14. Laopaiboom V, Aphinives C, Supornretriped K. Adequacy and Complications of CT-Guided Percutaneous Biopsy: A Study of 334 Cases in Srinagarind Hospital. *J Med Assoc. Thai*. 2009; 92(7): 939-946.
15. Lee YT, Lai L, Sung J, Ko F, Hui D. Endoscopic Ultrasonography-guided fine-needle aspiration in the management of mediastinal diseases: local experience of a novel investigation. *Hong Kong Med J* 2010; 16:121-5.
16. Lin Z, Li Y. Artificial Pneumothorax with Position Adjustment for Computed Tomography-Guided Percutaneous Core Biopsy of Mediastinum Lesions. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87: 920-924.
17. Saha A, Kumar K, Choudhuri M. Computed tomography-guided fine needle aspiration cytology of thoracic mass lesions: A study of 57 cases. *J Cytol*. 2009; 26(2): 55-59.
18. Shah R, Inayat N, khitchi G. Ultrasound guided Transthoracic Biopsy in Peripheral Lung&Mediasteneal Masses with Trucut Needle. *Medical Channel*, January-March 2010; 16(1): 136-139.
19. Sheng-Heng T., Tsai I, Chen M, Lin P. Trans-sternal Percutaneous Computed Tomography Guided Core Biopsy for Anterior Mediastinal Mass: a case report. *Chin J Radiol* 2009; 34: 277-282.
20. Steil S, Zerwas S, Moos G, Bittinger F, Hansen T, Mergenthaler U, Weide R. CT-Guided Percutaneous Core Needle Biopsy in Oncology Outpatients: Sensitivity, Specificity, Complications. 2009; 32(5).
21. Stigt JA, Oostdijk AH, Boers JE, Van den Berg JW, Groen HJ. Percutaneous ultrasound-guided biopsies in the evaluation of thoracic tumors after PET-CT: a prospective diagnostic study. *Respiration* 2012; 83:45-52.
22. Tanutit P, Maneenuan N, Sungsiiri J. Outcome of computed tomography-guided transthoracic mediastinal core-needle biopsy. 2008; 26(3).

SUMMARY

IMAGING GUIDED MEDIASTINAL PERCUTANEOUS CORE BIOPSY – TECHNIQUE AND COMPLICATIONS

¹Azrumelashvili T., ¹Mizandari M., ¹Magalashvili D., ²Dundua T.

¹Tbilisi State Medical University, High Technology Medical Center - University Clinic; ²Clinic Cortex, Tbilisi, Georgia

165 percutaneous biopsies of anterior, middle and posterior mediastinum lesions were performed to 156 patients. Procedure was guided by US in 40 cases, by CT - in 125 cases. Hydrodissection was used in 5 cases, artificial pneumothorax - in 3 cases in order to avoid transpulmonary needle pass. Post-biopsy CT scan was performed and patients observed for any complications.

Adequate tissue for histological diagnosis was obtained in 156 (94.5%) cases at the first attempt; in 9 (5.5%) cases the repeated procedure was needed. No major complications were detected after biopsy procedures; minor complications (pneumothorax, hemothorax and hemoptysis) were detected in 23 (13.9%) cases. No complications were detected after US guided procedures; In 17 (10.3% of all complications) cases pneumothorax, in 4 (2.4%) cases - hemothorax and in 2 (1.2%) cases hemoptysis was detected on CT guided procedures. All hemothorax and hemoptysis and 10 pneumothorax cases happened to be self-limited; in 3 pneumothorax cases aspiration and in 4 cases - pleural drainage was needed.

Percutaneous image-guided core biopsy of mediastinal lesions is an accurate and safe procedure, which enables to get the tissue material from all mediastinum compartments. Ultrasound is the most efficient for biopsy guidance, if the target is adequately imaged by it; the advantages of US guidance are: a) possibility of real-time needle movement control b) possibility of real-time blood flow imaging b) noninvasiveness c) cost-effectiveness d) possibility to perform the biopsy at the bedside, in a semiupright position; so, ultrasound is a “Gold Standard” for procedure guidance if the “target” can be adequately imaged by this technique. If US guidance is impossible biopsy should be performed under CT guidance. Hydrodissection and artificial pneumothorax enables to avoid the lung tissue penetration related complications. Pneumothorax was associated with multiple Needle passes and larger diameter needle use. The safety and biopsy procedure success high rate proves the use of IGMPCB as a first choice procedure when the mediastinal mass morphology is needed.

Keywords: mediastinum, percutaneous biopsy, US guidance, CT guidance.

РЕЗЮМЕ

ЧРЕСКОЖНАЯ БИОПСИЯ ОБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ - МЕТОДИКА И ОСЛОЖНЕНИЯ

¹Азрумелашвили Т.С., ¹Мизандари М.Г., ¹Магалашвили Д.З., ²Дундуа Т.Т.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Центр высоких медицинских технологий, Университетская клиника; ²Клиника Кортекс, Тбилиси, Грузия

165 манипуляций чрескожной тканевой биопсией образований переднего, среднего и заднего средостения проведено 156 больным, из них в 40 случаях биопсия проведена под контролем УЗИ, а в 125 случаях - под контролем КТ.

Во избежание транспульмонального доступа в 5 случаях произведена гидродиссекция, в 3 случаях – искусственный пневмоторакс. Для выявления и оценки возможных осложнений контрольная КТ после манипуляций произведена во всех случаях биопсии.

Адекватный материал для гистологического исследования получен при первой манипуляции в 156 (94,5%) случаях; повторная биопсия потребовалась в 9 (5,5%) случаях. Значительных осложнений после биопсии не наблюдалось; небольшие осложнения (пневмоторакс, гемоторакс, гемоптизис) выявлены в 23 (13,9%) случаях - все при биопсии под КТ контролем. При проведении биопсии под контролем УЗИ осложнения не наблюдались. Пневмоторакс развился в 17 (10,3%) случаях из общего количества осложнений, гемоторакс – в 4 (2,4%) и гемоптизис – в 2 (1,2%) случаях.

В 10 случаях пневмоторакса и во всех случаях гемоторакса и гемоптизиса проведения каких-либо дополнительных лечебных вмешательств не потребовалось. В 3 случаях пневмоторакса потребовалась аспирация, в 4 случаях - дренирование плевральной полости.

Таким образом, проведение биопсии под контролем УЗИ следует считать «золотым стандартом» в случае адекватной визуализации цели на УЗИ. При возникновении проблемы визуализации на УЗИ биопсия средостения проводится под контролем КТ. Гидродиссекция и искусственный пневмоторакс позволяют избежать осложнений, связанных с пункцией легочной ткани при КТ контроле. При транспульмональном подходе риск осложнения пневмотораксом возрастает при увеличении диаметра пункционного устройства (16 G) и при необходимости множественных пункций.

Чрескожная биопсия образований средостения под контролем методов визуализации является безопасным и высокоинформативным методом,

который является методом выбора при необходимости морфологической верификации патологии средостения.

რეზიუმე

გამოსახვის მეთოდთა კონტროლით შესრულებული შუასაყრის ლიმფური ჯირკვლების პერკუტანული ბიოფსია - მეთოდისა და გართულებები

¹თ. აზრუმელაშვილი, ¹მ. მიზანდარი,
¹დ. მაღალაშვილი, ²თ. დუნდუა

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი, საუნივერსიტეტო კლინიკა; ²კლინიკა კორტეჟი, თბილისი, საქართველო

სტატიაში წარმოდგენილია შუასაყრის წარმონაქმნთა ბიოფსიის შესრულების ტექნიკა ულტრაბგერითი კვლევით და კომპიუტერული ტომოგრაფიის კონტროლით და მასთან ასოცირებული გართულებები.

156 პაციენტს ჩატარდა წინა, შუა და უკანა შუასაყრის წარმონაქმნთა 165 პერკუტანული ქსოვილოვანი ბიოფსია; აქედან 40 პროცედურა ჩატარდა ულტრაბგერითი კონტროლით, ხოლო 125 - კომპიუტერული ტომოგრაფიის (კტ) კონტროლით. ტრანსპულმონური მიდგომის თავიდან აცილების მიზნით 5 შემთხვევაში შესრულდა პიდროდისექცია, ხოლო 3 შემთხვევაში - ხელოვნური პნევმოთორაქსი. შესაძლო გართულებების გამოვლენისა და შეფასების მიზნით მანიპულაციის შემდეგ ჩატარდა საკონტროლო კტ ბიოფსიის ყველა შემთხვევაში. ადეკვატური მასალა პისტოლოგიური კვლევისთვის პირველივე ცდით მიღებულ იყო 156 (94.5%) შემთხვევაში; განმეორებითი ბიოფსია საჭირო გახდა 9 (5.5%) შემთხვევაში. ბიოფსიის შემდეგ მნიშვნელოვანი გართულებები არ დაფიქსირებულა; მცირე

გართულებები (პნევმოთორაქსი, ჰემოთორაქსი და ჰემოპტიზისი) გამოვლინდა 23 (13.9%) შემთხვევაში. ყველა აღნიშნულ გართულებას ადგილი ჰქონდა მხოლოდ კტ კონტროლით შესრულებული ბიოფსიის შემდეგ; ულტრაბგერითი კონტროლით შესრულებული ბიოფსიის შემდგომ გართულებები არ დაფიქსირებულა. პნევმოთორაქსი დაფიქსირდა 17 (10.3%), ჰემოთორაქსი - 4 (2.4%) და ჰემოპტიზისი - 2 (1.2%) შემთხვევაში. გართულებათა საერთო რაოდენობიდან პნევმოთორაქსის 10 შემთხვევაში, ასევე, ჰემოთორაქსის და ჰემოპტიზისის ყველა შემთხვევაში პაციენტებს დამატებითი სამკურნალო ჩარევა არ დასჭირდათ; პნევმოთორაქსის 3 შემთხვევაში საჭირო გახდა ასპირაცია, ხოლო 4 შემთხვევაში - პლევრის დრენირება.

გამოსახვის მეთოდთა კონტროლით შესრულებული შუასაყრის ლიმფური ჯირკვლების პერკუტანული ბიოფსია წარმოადგენს უსაფრთხო და მაღალინფორმაციულ კვლევის მეთოდს და აქედან გამომდინარე, წარმოადგენს არჩევის მეთოდს შუასაყრის პათოლოგიათა მორფოლოგიური ვერიფიცირების აუცილებლობის დროს.

ДИСБИОЗ И ЕГО ПРОЯВЛЕНИЕ В ПОЛОСТИ РТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Суладзе Т.Д., Шишнихвиლი Т.Э., Маргвелашვილი В.В., Махвиладзе М.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Грузия*

Дисбиоз желудочно-кишечного тракта у детей часто сопровождается изменениями в полости рта, что в большинстве случаев обусловлено единством функций органов полости рта и желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа патологических состояний и заболеваний, в развитии которых принимают участие многие представители нормальной и резидентной микрофлоры [10,12].

В норме микрофлора кишечника и полости рта представляет собой относительную “константу” конкретных микроорганизмов, в частности, стафилококков, стрептококков, лактобактерий, грибов [9,11], которая в определенных условиях меняется, вызывая патологическое состояние, определяемое как дисбиоз [5,8].

Дисбиоз - это бактериологическое понятие, которое характеризуется изменением соотношения представителей нормальной микрофлоры, снижением числа или исчезновением некоторых видов микроорганизмов за счет увеличения количества других и появления микробов, которые обычно встречаются в незначительном количестве или вовсе не проявляются [1]. Дисбиоз не только количественное, но и качественное изменение кишечной микрофлоры. Согласно отраслевому стандарту, под дисбиозом кишечника подразумевается клиничко-лабораторный синдром, возникающий в ряде клинических ситуаций и характеризующийся симптомом поражения кишечника, изменением нормальной микрофлоры, транслокацией различных микроорганизмов в несвойственные биотопы, избыточным ростом микрофлоры [3].

У детей с дисбиозом в пищеварительном тракте повышается высеваемость ферментативно-активных микробных ассоциаций и повышается активность кишечных ферментов по сравнению с нормой [6].

Несмотря на прогресс во многих областях медицинской науки, современная цивилизация сталкивается с новыми проблемами. Известно, что одной из них является развитие нежелательных реакций на фоне применения различных фармакологических препаратов. Высокая частота использования антибиотиков, а также нерациональное и порой необоснованное назначение данных препаратов оказывает негативный отпечаток на организм человека в целом [1]. Наиболее частыми неблагоприятными явлениями на фоне проводимой антибактериальной терапии являются аллергические, токсико-аллергические и диспепсические реакции [13].

На сегодняшний день доказано, что антибактериальные средства оказывают влияние на внутреннюю экологическую систему человека. Микробная составляющая организма человека представлена, в основном, в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Микробиота представляет собой уникальную структуру, находящуюся в организме здорового человека в равновесном состоянии [9]. Однако, поддержание сбалансированного состояния данной системы является сложным процессом, подвергаясь воздействию ряда факторов [1], таких как ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, лечение гормонами, цитостатиками); нарушение питания (несбалансированное питание); стрессы различного генеза; острые

инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта; снижение иммунного статуса организма; ксенобиотики различного происхождения; неблагоприятные условия окружающей среды. Таким образом, вышеперечисленные факторы, вследствие негативного воздействия на организм человека, способствуют нарушению микробиоты и приводят к формированию дисбиоза кишечника [2].

Согласно определению В.А. Тутельяна [7], дисбактериоз кишечника представляет собой клиничко-лабораторный синдром, который характеризуется нарушением качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника с последующим развитием трофических, иммунологических, метаболических и желудочно-кишечных расстройств, на фоне чего нарушаются минеральный и белковый обмены, происходят биохимические изменения фосфорно-кальциевого обмена в костях скелета и твердых тканях зубов.

Согласно вышеизложенному, в последние годы значительно увеличилось число больных, страдающих дисбиозом кишечника различной степени тяжести, что отражается непосредственно на состоянии полости рта – минерализации твердых тканей зубов, особенно в детском возрасте, т.к. именно в детском и подростковом возрасте происходит формирование, созревание и минерализация временных и постоянных зубов.

Целью исследования явилось изучение частоты распространенности дисбиоза различной степени в детском и подростковом возрасте и его воздействия на стоматологическое здоровье, в частности на минерализацию твердых тканей молочных и постоянных зубов.

Материал и методы. Для выполнения поставленных задач проведено обследование 279 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Из них 50 детей составили I контрольную группу, у которых изменений микрофлоры кишечника не отмечалось и II основная группа – 229 обследованных с различной степенью дисбиоза кишечника.

Качественное и количественное исследование микрофлоры кишечника проводили в Институте бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава: определяли общее количество кишечной палочки и лактозо-дефицитных и гемолитических штаммов; общее количество бифидобактерий, лактобактерий и кокковых форм; изучали наличие и количество патогенных и условнопатогенных представителей кишечных микроорганизмов в 1 г кала.

Данные количественного или качественного состава микрофлоры кишечника указывали на степень дисбиоза.

Стоматологическое обследование проводилось по стандартной методике: сбор анамнеза, осмотр, зондирование, перкуссия. Выявление развивающегося кариозного процесса на стадии пятна осуществлялось методом прижизненной окраски. С целью стандартизации оценки стоматологической заболеваемости, состояние твердых тканей зубов определяли по индексу распространенности (%) и интенсивности (КПУ, КПУ+КПИ кп) кариеса.

Данные обследования помещались в специальные карты-анкеты, затем проводилась статистическая обработка посредством программы SPSS v 21.

Результаты и их обсуждение. Раздельная разработка данных позволила вычислить и сопоставить средние значения распространенности и интенсивности кариеса временных и постоянных зубов у обследованных детей I и II групп и установить влияние изменения состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта на формирование и минерализацию твердых тканей зубов.

Результаты исследования показали, что у детей I груп-

пы с нормальной микрофлорой кишечника показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов сравнительно ниже, чем у детей II группы, особенно в младшем возрасте (таблица 1).

Результаты клинико-лабораторных обследований 229 детей II группы (107 девочек и 122 мальчиков), у которых диагностирован дисбиоз желудочно-кишечного тракта различной степени тяжести, определено состояние полости рта, в частности: уровень деминерализации твердых тканей зубов значимо зависит от состояния и степени изменений микрофлоры кишечника и возраста детей. Результаты исследования приведены в таблицах 2 и 3.

По данным таблиц 2 и 3, средняя распространенность кариеса зубов у обследованных детей с I-II степенью тяжести дисбиоза значительно меньше, чем у детей с дисбиозом III-IV степени, в среднем, составляя 58,2% и 71,8%, соответственно. Установлен факт увеличения числа кариозных поражений в зависимости от возраста, в частности, самое высокое распространение в обеих группах наблюдали у 6-9 и 12-16-летних детей и подростков.

Таблица 1. Распространенность и интенсивность кариеса у детей I группы

| Возраст, лет | Кол-во детей (n) | Интенсивность кариеса – индекс КПУ | Распростран. кариеса зубов, % |
|--------------|------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| 1-3 | 29 | 0,29±0,71 | 18,2 |
| 4-6 | 11 | 2,2±1,4 | 72,5 |
| 7-16 | 10 | 3,75 | 82 |

Таблица 2. Показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов у пациентов с I-II степенью дисбиоза

| Возраст, лет | Кол-во пациентов | Распростран. кариеса зубов, % | Интенсивность кариеса – индекс КПУ | p |
|--------------|------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------|
| 1-3 | 50 | 21,3 | 0,42±0,835 | <0,05 |
| 4-5 | 23 | 57 | 2,57±1,121 | <0,05 |
| 6-7 | 18 | 62,7 | 4,33±2,196 | <0,05 |
| 8-9 | 14 | 64,2 | 3,5±1,743 | <0,05 |
| 10-11 | 3 | 59,7 | 3,0±1,00 | >0,05 |
| 12-16 | 6 | 84 | 2,83±0,983 | >0,05 |

Таблица 3. Показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов у пациентов с III-IV степенью дисбиоза

| Возраст, лет | Кол-во пациентов | Распростран. кариеса зубов, % | Интенсивность кариеса – индекс КПУ | P |
|--------------|------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------|
| 1-3 | 49 | 23,2 | 1,76±1,601 | <0,05 |
| 4-5 | 32 | 72 | 4,66±1,911 | <0,05 |
| 6-7 | 12 | 79,5 | 6,17±1,528 | <0,05 |
| 8-9 | 9 | 89,1 | 5,89±1,764 | <0,05 |
| 10-11 | 5 | 75,2 | 4,0±1,000 | >0,05 |
| 12-16 | 8 | 91,5 | 2,50±1,069 | >0,05 |

Особый интерес представляет результат анализа значений средней интенсивности кариеса у детей II группы. С целью оценки состояния полости рта использовали классификацию Т.Ф. Виноградовой [4], в которой предусмотрены три степени активности – компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная формы, позволяющие определить выраженность патологического процесса.

Результаты анализа данных исследования пациентов с I-II степенью дисбиоза, позволяют заключить, что интенсивность кариеса зубов соответствует компенсированной форме кариеса (в среднем, индекс КПУ=2,7), из них самые высокие данные активности кариеса отмечались в 6-7-летнем возрасте (КПУ=4,33), что, в основном, обусловлено повреждением временных зубов. У пациентов с III-IV степенью дисбиоза отмечались субкомпенсированная и декомпенсированная формы кариеса (в среднем, КПУ=4,2), что, на наш взгляд, объясняется серьезными патологическими изменениями микрофлоры кишечника.

Таким образом, резюмируя полученные данные, следует заключить, что количественные и качественные изменения кишечной микрофлоры непосредственно влияют на состояние полости рта, в частности, на минерализацию твердых тканей зубов, особенно в детском и подростковом возрасте – в период формирования, созревания и минерализации временных и постоянных зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.А., Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции. *Cons. Med.* 2006; 2: 4-18.
2. Ардатская М.А. Пре- и пробиотики в коррекции микро-экологических нарушений кишечника. *Фарматека. Гастроэнтерология/гепатология* 2011; 12; 62-9.
3. Аксатит Л.А., Цветкова А.А. Роль прибиотиков для полости рта в поддержании стоматологического здоровья. *Клиническая стоматология* 2014; 3(71): 18-20.
4. Виноградова Т.Ф. *Стоматология детского возраста.* М.: Медицина 1987; 528.
5. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотико-ассоциированный колит: патоморфология, клиника лечение. *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2007;3:65-70.
6. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Пробиотики в лечении диарейного синдрома. *Фарматека* 2008;13:36-41.
7. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. ОСТ 91500.11.0004-2003.
8. Разумова С.Н., Шатохина С.Н., Шаболин О. В., Булгаков О.В. Микробиоценоз полости рта. Научные труды VIII Международного конгресса “Здоровье и

образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации”. М.: 2007; 532-533.

9. Ткаченко Е.Н., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике лечению. Спб.: 2008; 265.

10. de Vrese M., Marteau Ph.K. Probiotics and Prebiotics; Effects on Diarrhea. *J. Nutr* 2007; 137:803-811.

11. Gill H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv Ep Med Biol.* 2008; 606: 423-54.

12. Koning C.J., Jonkers D.M., Stobberingh E.E., Mulder L. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(1):178-89.

13. WcFarland L.V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and clostridium difficile infections. *Anaerobe* 2009;15(6):274-80.

SUMMARY

DYSBIOSIS AND ITS CONSEQUENCES ON ORAL CAVITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Suladze T., Shishniashvili T., Margvelashvili V., Makhviladze M.

Tbilisi State Medical University; Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Gastrointestinal tract (GIT) diseases in children are often accompanied by changes in oral cavity, which is caused by common function of GIT and oral cavity organs. During last years, the number of dysbiosis of various severities has dramatically increased, which directly affects the oral cavity – dental hard tissue mineralization, especially in children and adolescents.

The aim of our study was to identify the frequency of dysbiosis in children and adolescents and its influence on dental and general health. 279 patients aged 1 – 17 years were examined.

Examinations have shown, that in patients with I-II degree dysbiosis spread and intensity (DMF index) of dental caries is significantly lower – 58,2% and 2,7 intensity, compared to III-IV degree dysbiosis, where 71,8% have caries with 4,2 intensity.

According to this, dental and general health status in children and adolescents is highly dependent on severity of GI tract pathologies, particularly on qualitative and/or quantitative content of microbyotes of GI tract.

Keywords: Gastrointestinal tract diseases, oral cavity, dysbiosis, in children.

РЕЗЮМЕ

ДИСБИОЗ И ЕГО ПРОЯВЛЕНИЕ В ПОЛОСТИ РТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Суладзе Т.Д., Шиш尼亚швили Т.Э.,
Маргвелашвили В.В., Махвиладзе М.А.

Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Грузия

Заболевания желудочно-кишечного тракта у детей часто сопровождается изменениями в полости рта, что обусловлено единством функций органов ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. В последние годы значительно увеличилось количество больных, страдающих дисбиозом кишечника различной степени тяжести, который отражается непосредственно на состоянии полости рта – минерализации твердых тканей зубов, особенно в детском и подростковом возрасте.

С целью определения частоты распространенности дисбиоза в детском и юношеском возрасте и изучения его воздействия на стоматологическое и общее здоровье – обследованы 279 детей в возрасте от 1 года до 17 лет.

Данные исследования показали, что у пациентов с дисбиозом I- II степени распространенность и интенсивность (по индексу КПУ) кариеса зубов значительно ниже, чем у больных с дисбиозом III-IV степени, составляя, в среднем, 58,2% и 2,7%, соответственно. В частности, распространенность кариеса составила, в среднем, 71,8%, а интенсивность – 4,2%.

Таким образом, отклонения в состоянии общего и стоматологического здоровья детей и подростков значительно зависят от качественного и/или количественного состава микробиоты кишечника.

რეზიუმე

დისბიოზი და მისი გამოვლენა პირის ღრუში ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში

თ. სულაძე, თ. შიშნიაშვილი, ვ. მარგველაშვილი,
მ. მახვილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; თბილისის ი. ჯავახიშვილის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებებს ხშირად თან ახლავს ცვლილებები პირის ღრუში. ბოლო წლების განმავლობაში საგრძნობლად იმატა სხვადასხვა სიმძიმის ნაწლავური დისბიოზის შემთხვევებმა, რაც პირდაპირ აისახება პირის ღრუს მდგომარეობაზე, კერძოდ, კბილის მაგარ ქსოვილთა მინერალიზაციაზე, განსაკუთრებით - ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში.

კვლევის მიზანი იყო ნაწლავური დისბიოზის გავრცელების სიხშირის დადგენა ბავშვებსა და მოზარდებში და მისი გავლენის შესწავლა სტომატოლოგიურ და ზოგადი ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე, რის გამოც გამოკვლეული იყო 1-17 წლის ასაკის 279 პაციენტი.

დადგინდა, რომ I-II ხარისხის დისბიოზის მქონე პაციენტთა ჯგუფში კბილის კარიესის გავრცელება და ინტენსივობა მნიშვნელოვნად დაბალია და საშუალოდ შეადგენს 58,2% და 2,7%, შესაბამისად, ვიდრე III-IV ხარისხის დისბიოზის შემთხვევებში, რომელთა შორის კარიესის გავრცელება შეადგენს 71,8%-ს, ხოლო ინტენსივობა - 4,2%-ს.

ამრიგად, სტომატოლოგიური და ზოგადი ჯანმრთელობის მდგომარეობა ბავშვებსა და მოზარდებში მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში არსებული მიკრობიოტების ხარისხობრივ და/ან რაოდენობრივ მაჩვენებლებზე.

ДИНАМИКА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Степан Н.А., Денисенко О.И.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Актуальной задачей современной дерматологии является усовершенствование лечения больных экземой – распространенным хроническим аллергодерматозом, который встречается у пациентов разных возрастных групп, а в структуре госпитализированных пациентов в разных регионах Украины составляет от 20% до 40% [4,6,19].

Актуальность проведения исследований по заболеваемости экземой связана с более тяжелым клиническим течением заболевания на сегодняшний день, что проявляется поражением значительных участков кожного покрова, частыми и длительными рецидивами дерматоза с формированием у больных резистентности или сенсибилизации к медикаментозным препаратам базовой терапии, являясь причиной длительной нетрудоспособности больных, снижения качества их жизни и социальной активности [16,20,23], чем и обоснована необходимость повышения эффективности лечения данного заболевания [1,22,24].

Согласно современным исследованиям, патогенез экземы является сложным и многофакторным, включающим воздействие как экзогенных (экзоаллергены, влияние факторов окружающей среды и др.), так и эндогенных механизмов развития дерматоза, среди которых важное значение имеют наследственная предрасположенность, изменение иммунологической реактивности организма пациентов, нарушение нейрогуморальной и эндокринной регуляций, наличие хронических очагов инфекции, коморбидные заболевания внутренних органов, обменные нарушения и др. [6,7,21].

Согласно данным научных исследований, существенное влияние на развитие патологических процессов в организме пациентов, в том числе и у больных экземой, оказывают нарушения оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что проявляется в активации процессов свободнорадикального окисления липидов и белков, в развитии состояния эндогенной интоксикации на фоне недостаточности факторов антиоксидантной защиты, от которых в значительной степени зависит состояние жизнедеятельности как самих клеток, так и организма в целом [2,8,11] и диктует необходимость назначения пациентам адекватной антиоксидантной терапии [3,6,16].

Целью исследования явилось изучение динамики по-

казателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных экземой в зависимости от использования различных методов лечения дерматоза.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 63 больных экземой, из них 34 пациента – мужского и 28 – женского пола, в возрасте от 18 до 67 лет, постоянных жителей Черновицкой области (Северной Буковины). Критериями включения в исследование были: наличие у пациентов клинических проявлений экземы; возраст пациентов – 18 лет и больше; отсутствие сопутствующих хронических соматических заболеваний или их обострений на момент обследования пациентов.

Согласно клиническим критериям [7], у 41 (65,1%) больного диагностирована микробная форма экземы (варикозная, паратравматическая, нумулярная), в остальных 22 (34,9%) случаях – истинная форма дерматоза. У 36 (57,1%) больных патологический процесс на коже имел распространенный характер, у 27 (42,9%) – был ограниченным. У большинства – 47 (74,6%) больных, дерматоз имел хроническое течение, у 16 (25,4%) пациентов – диагностирован впервые. Контрольную группу составили 34 практически здоровых лиц (доноров) того же возраста.

С целью оценки состояния оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных экземой изучали показатели оксидантной системы крови: содержание в эритроцитах и плазме крови малонового альдегида (МА) – одного из конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов; уровень в сыворотке крови среднемолекулярных пептидов – молекул средней массы (МСМ), которые являются маркерами состояния эндогенной интоксикации; содержание в сыворотке крови фракций окислительной модификации белков, определяемых по уровню альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального (ОМБ Е370) и основного (ОМБ Е430) характера, а также показатели антиоксидантной системы крови: уровень восстановленного глутатиона (ВГ) и активность каталазы (КА) в гемолизате крови и содержание церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови, согласно известным методикам [9,10,14,17].

Статистическую обработку результатов исследований проводили методами статистического анализа с использованием компьютерных программ (Excel,

Statistica 6.0), достоверной считали разницу показателей при $p < 0,05$ [12].

Результаты и их обсуждение. При предварительном исследовании у больных экземой показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза были установлены их достоверные изменения, свидетельствующие о возрастании в период обострения дерматоза интенсивности процессов перексидного окисления липидов и белков с формированием состояния эндогенной интоксикации на фоне снижения активности внутриклеточных и сывороточных факторов антиоксидантной защиты организма, что ставит перед необходимостью включения в комплексную терапию пациентов препаратов антиоксидантного действия [18].

С целью повышения эффективности лечения больных экземой и коррекции выявленных у них изменений показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза разработаны новые усовершенствованные методы лечения дерматоза с дополнительным применением на фоне стандартной (базисной) терапии экземы антиоксидантного препарата мексидол, а также комплексный метод лечения экземы с использованием на фоне стандартной (базисной) терапии экземы комбинации двух лекарственных препаратов с антиоксидантным действием – мексидол и галавит, которые ранее не применяли для лечения экземы.

Лекарственный препарат мексидол относится к гетероароматическим антиоксидантам с широким спектром фармакологического действия, который обусловлен его антиоксидантной и мембранопротекторной активностью. Мексидол ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, имеет антигипоксические свойства. Форма выпуска препарата – таблетки, покрытые оболочкой, по 125 мг №30 и №50 [13].

Лекарственный препарат галавит является иммуномодулятором с выраженным противовоспалительным эффектом, механизм действия которого связан с его способностью изменять функционально-метаболическую активность макрофагов, а также угнетать синтез провоспалительных цитокинов; кроме того препарат оказывает антиоксидантное действие. Форма выпуска препарата – порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения, по 100 мг во флаконе, №5 [5].

С целью определения эффективности новых усовершенствованных методов лечения экземы все больные в процессе лечения методом рандомизации были распределены на 3 группы, сходные по полу, возрасту и характеру клинического течения экземы: I (сравнитель-

ная) группа – 21 больной, которым назначали базовые медикаментозные препараты лечения экземы (согласно Приказу МЗО Украины № 312 от 08.05.2009 г. [15], включающие гипосенсибилизирующие, дезинтоксикационные, антигистаминные, седативные и витаминные препараты и средства наружной терапии в зависимости от клинических проявлений дерматоза на коже), которые традиционно назначают для лечения данного дерматоза; II (сравнительная) группа – 20 больных, которым впервые на фоне стандартной терапии дерматоза дополнительно назначали антиоксидантный препарат мексидол (внутри по 125 мг – при ограниченных формах дерматоза и по 250 мг – при распространенном поражении кожи один раз в сутки в течение первой недели и дважды в сутки – в течение второй недели); III основную группу составили 22 пациента, которым на фоне стандартной терапии дерматоза впервые назначали комбинацию двух препаратов с антиоксидантным действием: мексидол (согласно вышеприведенной схеме) и галавит 100 мг внутримышечно один раз в сутки, ежедневно, в течение 5 дней, затем один раз в сутки, через день – 10 инъекций, курс лечения составлял 15 инъекций.

С целью оценки применяемых новых усовершенствованных методов лечения экземы проведено определение и анализ динамики показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных экземой разных групп до и после завершения их лечения. Данные исследуемых показателей представлены в таблице.

До начала лечения у больных экземой всех групп установлены достоверные изменения всех исследуемых показателей оксидантной системы крови по сравнению с показателями лиц контрольной группы (таблица): увеличение содержания МА в плазме (соответственно: в I группе – в 1,74 раза, $p < 0,001$; во II группе – в 1,73 раза, $p < 0,001$; в III группе – в 1,74 раза, $p < 0,001$) и МА в эритроцитах (соответственно: в I группе – на 25,9%, $p < 0,001$; во II группе – на 34,7%, $p < 0,001$; в III группе – на 33,4%, $p < 0,001$), уровня фракции ОМБ Е370 (соответственно: в 1,58 раза, в 1,51 раза и в 1,55 раза; $p < 0,001$) и фракции ОМБ Е430 (соответственно: в 1,73 раза, в 1,70 раза и в 1,79 раза; $p < 0,001$), а также содержания МСМ в сыворотке крови (соответственно: на 28,5%, на 38,3% и на 36,4%; $p < 0,001$), что свидетельствует о повышении интенсивности процессов перексидного окисления липидов и окислительной модификации белков с формированием у этих пациентов состояния эндогенной интоксикации.

Анализ показателей оксидантной системы крови у больных I сравнительной группы после окончания стандартного лечения (таблица) выявил тенденцию к повышению уровня МА как в плазме, так и в эритроци-

Таблица. Динамика показателей оксидантной и антиоксидантной систем крови у больных экземой при использовании разных методов лечения ($M \pm m$)

| Показатели, единицы измерения | | Больные экземой (n=63) | | | Группа контроля (n=34) |
|------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | | I группа (n ₁ =21) | II группа (n ₂ =20) | III группа (n ₃ =22) | |
| Малоновый альдегид (в плазме), мкмоль/л | до лечения | 5,08±0,271*** | 5,02±0,334*** p ₁₋₂ >0,05 | 5,06±0,295*** p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05 | 2,91±0,075 |
| | после лечения | 5,85±0,311*** | 4,02±0,207*** p ₁₋₂ <0,001 | 3,47±0,135* p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05 | |
| P (до/после лечения) | | P>0,05 | P<0,05 | P<0,001 | |
| Малоновый альдегид (в эритроцитах), мкмоль/л | до лечения | 10,1±0,452*** | 10,8±0,406*** p ₁₋₂ >0,05 | 10,7±0,397*** p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05 | 8,02±0,237 |
| | после лечения | 11,1±0,513*** | 9,76±0,376* p ₁₋₂ <0,05 | 9,42±0,280** p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ >0,05 | |
| P (до/после лечения) | | P>0,05 | P>0,05 | P<0,05 | |
| Окислительная модификация белков, E ₃₇₀ ммоль/г белка | до лечения | 3,20±0,192*** | 3,06±0,214*** p ₁₋₂ >0,05 | 3,15±0,194*** p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05 | 2,03±0,071 |
| | после лечения | 2,90±0,138*** | 2,58±0,118* p ₁₋₂ >0,05 | 2,25±0,102 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05 | |
| P (до/после лечения) | | P>0,05 | P>0,05 | P<0,001 | |
| Окислительная модификация белков, E ₄₃₀ о.о.г/г белка | до лечения | 25,1±1,36*** | 24,7±1,35*** p ₁₋₂ >0,05 | 25,9±1,64*** p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05 | 14,5±0,709 |
| | после лечения | 23,6±1,31*** | 20,0±1,11*** p ₁₋₂ <0,05 | 16,6±1,135 p ₁₋₃ <0,01; p ₂₋₃ <0,05 | |
| P (до/после лечения) | | P>0,05 | P<0,05 | P<0,001 | |
| Молекулы средней массы, о.о.г. | до лечения | 0,275±0,006*** | 0,296±0,009*** p ₁₋₂ >0,05 | 0,292±0,008*** p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05 | 0,214±0,005 |
| | после лечения | 0,325±0,012*** | 0,246±0,009*** p ₁₋₂ <0,01 | 0,215±0,012 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05 | |
| P (до/после лечения) | | P<0,05 | P<0,05 | P<0,01 | |
| Глутатион восстановленный, ммоль/л | до лечения | 0,684±0,034*** | 0,684±0,032*** p ₁₋₂ >0,05 | 0,687±0,027*** p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05 | 0,921±0,021 |
| | после лечения | 0,610±0,025*** | 0,755±0,029*** p ₁₋₂ <0,05 | 0,833±0,021*** p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05 | |
| P (до/после лечения) | | P>0,05 | P>0,05 | P<0,001 | |
| Каталаза, Мкат/л | до лечения | 18,5±0,792*** | 18,9±0,898*** p ₁₋₂ >0,05 | 18,6±0,694*** p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05 | 14,4±0,302 |
| | после лечения | 17,1±0,653*** | 16,1±0,646* p ₁₋₂ >0,05 | 15,3±0,442*** p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ >0,05 | |
| P (до/после лечения) | | P>0,05 | P<0,05 | P<0,001 | |
| Церулоплазмин, мг% | до лечения | 15,9±1,32*** | 15,9±1,39*** p ₁₋₂ >0,05 | 15,3±0,978*** p ₁₋₃ >0,05; p ₂₋₃ >0,05 | 21,5±1,24 |
| | после лечения | 14,1±1,11*** | 17,4±0,796*** p ₁₋₂ <0,05 | 20,0±0,822 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05 | |
| P (до/после лечения) | | P>0,05 | P>0,05 | P<0,05 | |

примечание: 1. * – достоверность разницы показателей относительно контрольной группы:

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001;

2. p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – достоверность разницы показателей у больных разных групп;

3. P – достоверность разницы показателей в группах больных до и после лечения

тах (соответственно: на 15,2% и 9,9%, $p > 0,05$), а также незначительное снижение содержания в сыворотке крови фракций ОМБ E370 и ОМБ E430 (соответственно: на 9,4% и 5,98%, $p > 0,05$). У пациентов этой группы в конце лечения выявлено достоверное увеличение в сыворотке крови МСМ по сравнению с его уровнем до лечения (на 18,2%, $p < 0,05$). Таким образом, у больных I сравнительной группы, которые получили стандартную терапию дерматоза, в конце лечения отмечено только незначительное снижение процессов окислительной модификации белков на фоне тенденции к возрастанию накопления продуктов перексидного окисления липидов и достоверного увеличения признаков эндогенной интоксикации.

У больных экземой II сравнительной группы, которые впервые на фоне стандартной терапии дополнительно получали антиоксидантный препарат мексидол, после окончания лечения отмечено (таблица) достоверное снижение уровня МА только в плазме (на 19,9%, $p < 0,05$), в то время как содержание МА в эритроцитах по сравнению с его уровнем до лечения имел только тенденцию к снижению (на 9,6%, $p > 0,05$). У пациентов этой группы в конце лечения также выявлено достоверное уменьшение в сыворотке крови содержания МСМ по сравнению с его уровнем до лечения (на 16,9%, $p < 0,05$). У больных экземой II сравнительной группы в конце лечения также выявлено достоверное снижение в сыворотке крови фракции ОМБ E430 (на 19,0%, $p < 0,05$), в то время как содержание фракции ОМБ E370 по сравнению с её уровнем до лечения имело только тенденцию к снижению (на 15,7%, $p > 0,05$). Таким образом, у пациентов II сравнительной группы, которые на фоне базисной терапии экземы получали антиоксидантный препарат мексидол отмечена нормализация только отдельных показателей оксидантной системы крови, что обосновывает дополнительное включение в их комплексную терапию препаратов с антиоксидантным действием.

Анализ динамики показателей оксидантной системы крови у больных экземой III (основной) группы, которым впервые на фоне стандартной терапии дерматоза назначали комбинацию двух препаратов с антиоксидантным действием (мексидол, галавит), в конце лечения (таблица) выявил достоверное снижение уровня МА как в плазме (на 31,4%, $p < 0,001$), так и в эритроцитах (на 12,0%, $p < 0,05$), с достоверной разницей МА в плазме после лечения относительно пациентов I и II сравнительных групп (меньше соответственно: на 40,7%, $p < 0,001$ и на 13,7%, $p < 0,05$) и МА в эритроцитах после лечения относительно пациентов I сравнительной группы (на 15,1%, $p < 0,05$), а также с уменьшением их разницы с показателями МА у лиц контрольной группы, что указывает на снижение интенсивности процессов перексидного окис-

ления липидов у данной категории пациентов после окончания их комплексной терапии (таблица).

У больных экземой III (основной) группы в конце комплексного усовершенствованного лечения также установлено (таблица) достоверное снижение обеих фракций ОМБ: E370 и E430 (соответственно: на 28,6% и 35,9%; $p < 0,001$) с достоверной разницей их уровня после лечения относительно таких же показателей у пациентов I сравнительной (соответственно меньше: на 22,4%, $p < 0,05$ и на 29,7%, $p < 0,01$) и II сравнительной групп (соответственно меньше: на 12,8% и 17,0%, $p < 0,05$) с приближением их значений к аналогичным показателям у лиц контрольной группы, что указывает на угнетение процессов окисления белковых молекул. Анализ содержания МСМ у больных экземой III (основной) группы, которым на фоне стандартной терапии дерматоза впервые назначали комбинацию двух препаратов с антиоксидантным действием (мексидол и галавит), выявил достоверное снижение уровня МСМ как относительно его начального значения до лечения (на 26,4%, $p < 0,01$), так и относительно его значений после лечения у пациентов I и II сравнительной групп (соответственно меньше: в 1,51 раза, $p < 0,001$ и на 12,6%, $p < 0,05$) с приближением к значению этого показателя у лиц контрольной группы, что свидетельствует об уменьшении степени эндогенной интоксикации у пациентов основной группы после применения комплексной терапии (таблица).

При определении у больных экземой до начала лечения показателей антиоксидантной системы крови установлено (таблица) достоверное увеличение активности каталазы (соответственно: в I группе – на 28,5%, $p < 0,001$; во II группе – на 31,3%, $p < 0,001$; в III группе – на 29,2%, $p < 0,001$) на фоне достоверного снижения в эритроцитах уровня ВГ (соответственно: в I группе – на 25,7%, $p < 0,001$; во II группе – на 25,7%, $p < 0,001$; в III группе – на 25,4%, $p < 0,001$) и содержания в сыворотке крови ЦП (соответственно: на 26,0%, на 26,0% и на 28,8%, $p < 0,001$), что в целом свидетельствует о понижении активности представителей как внутриклеточных, так и сывороточных факторов антиоксидантной защиты организма пациентов (таблица).

Анализ динамики показателей антиоксидантных факторов организма у больных экземой I сравнительной группы (таблица) выявил тенденцию к понижению в конце лечения активности КА (на 7,6%, $p > 0,05$), уровня ВГ (на 10,8%, $p > 0,05$) и ЦП (на 11,3%, $p > 0,05$), что свидетельствует о сохранении напряжения на антиоксидантную систему защиты у пациентов I сравнительной группы при завершении стандартной терапии дерматоза. У больных экземой II сравнитель-

ной группы, которые впервые дополнительно получили антиоксидантный препарат мексидол, после окончания лечения отмечено достоверное снижение активности КА (на 14,8%, $p < 0,05$), в то время как уровень ВГ и ЦП у этих пациентов имел только тенденцию к повышению (соответственно: на 10,4% и 9,4%, $p > 0,05$), однако их содержание в конце лечения было достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями у больных I сравнительной группы (соответственно: на 23,8% и 23,4%, $p < 0,05$).

Наиболее существенную динамику показателей антиоксидантных факторов с приближением их значений к показателям у лиц контрольной группы отмечено (таблица) у больных экземой III (основной) группы – достоверное снижение активности КА (на 17,7%, $p < 0,001$), уровня ВГ (на 21,3%, $p < 0,001$) и ЦП (на 30,7%, $p < 0,001$) с наличием достоверной разницы КА с аналогичным показателем у пациентов I сравнительной группы (ниже на 10,5%, $p < 0,001$), а также ВГ и ЦП – с аналогичными показателями у пациентов I сравнительной (соответственно больше на: 36,6% и 41,8%; $p < 0,001$) и II сравнительной групп (соответственно больше на: 10,3% и 14,9%, $p < 0,05$).

Таким образом, уровень показателей оксидантной и антиоксидантной систем крови у больных экземой разных групп в конце их лечения существенно отличается. Согласно данным сравнительного анализа показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных экземой в результате применения разных методов её лечения – стандартного (первая сравнительная группа пациентов) и впервые разработанных нами новых усовершенствованных методов терапии дерматоза, которые предусматривают дополнительное применение на фоне стандартной (базисной) терапии экземы антиоксидантного препарата мексидол (вторая сравнительная группа пациентов), а также использование предложенного нами комплексного метода лечения экземы с применением на фоне стандартной терапии экземы комбинации двух лекарственных препаратов с антиоксидантным действием – мексидол и галавит, которые ранее не использовали для лечения экземы (основная группа пациентов), более существенная положительная динамика показателей как оксидантной, так и антиоксидантной систем крови с их нормализацией или тенденцией к нормализации отмечена у пациентов основной группы, причем – с наличием достоверной разницы с аналогичными показателями оксидантно-антиоксидантного гомеостаза в конце лечения у больных экземой первой и второй сравнительных групп.

Вывод. Впервые разработанный новый усовершенствованный метод комплексного лечения экземы с применением комбинации двух препаратов с антиоксидантным действием (мексидол, галавит), которые ранее не использовались для лечения данного дерматоза, способствует наиболее существенной положительной динамике и нормализации исследуемых показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза пациентов по сравнению со стандартной терапией дерматоза или её комбинацией с антиоксидантным препаратом мексидол, что в итоге обосновывает комбинированное использование препаратов мексидол и галавит в комплексной терапии больных экземой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Ю.Ф. Современные особенности патогенеза и комплексной терапии алергодерматозов. Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуева 2013; 1-2 (30): 9-11.
2. Бабінець Л.С., Галабіцька І.М. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології. Здобутки клініч. та експеримент. мед. 2013; 1: 7-10.
3. Болотная Л.А. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2014; 3(54): 89-94.
4. Волкославская В.Н., Гутнев А.Л. Состояние заболеваемости патологией кожи и инфекциями, передающимися половым путем, населения Украины за последнее десятилетие. Клініч. імунол., алергол., інфектол. 2012; 1: 19-22.
5. Галавіт: Реєстраційне посвідчення № UA/2826/01/01 від 25.05.2010 р., термін дії посвідчення з 24.10.2014 по 24.10.2019 (Наказ МОЗ України № 771 від 24.10.2014).
6. Денисенко О.І. Алергодерматози в йододефіцитному регіоні. Чернівці: 2010; 156.
7. Дерматологія, венерологія. За ред. проф. В.І. Степаненка. К.: КІМ, 2012; 848.
8. Кипиани Н.В., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С. и др. Варианты изменений про- и антиоксидантных процессов при вирусных гепатитах и необходимость дифференцированного подхода к их антиоксидантной терапии. Georgian Medical News 2013; 11 (224): 72-76.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь; 1982: 290.
10. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы. Лаб. дело. 1988; 1: 16-18.
11. Кучукашвили З.Т., Чипашвили М.Д., Лекнашвили Л.Я. и др. Активность антиоксидантной системы белых крыс при хроническом стрессе. Georgian Medical News 2014; 1(226): 54-59.

12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. К.: Морион, 2002; 160.
13. Мексидол: Реєстраційне посвідчення № UA/1348/01/01 від 22.08.2014.
14. Мецишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. Бук. мед. вісник. 1998; 1: 156-158.
15. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання».
16. Парашук Б.М., Білинська О.А., Асцатуров Г.Є. Стан вільнорадикальних процесів у хворих на мікробну екзему. Дерматол. та венерол. 2011; 2 (52): 101-104.
17. Парфенкова Г.А., Чернядьєва И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации. Врач. дело. 1987; 4: 72-77.
18. Степан Н.А., Денисенко О.І. Стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на екзему – мешканців північної Буковини. Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. 2014; 1-2 (32): 101-105.
19. Apfelbacher C. Epidemiology of hand eczema from adolescence to adulthood. Brit. J. Dermatol. 2014; 62 (171): 210-211.
20. Cortesi P.A., Scalone L., Belisari A. Et al. Cost and quality of life in patients with severe chronic hand eczema refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids. Contact Dermatit. 2014; 3 (70): 158-168.
21. Diepgen T.L., Ruzicka T., Prinz J.C. et al. Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice. Clin. Experim. Dermatol. 2011; 6(36): 595-601.
22. Jackson K., Ersser S.J., Dennis H. et al. The Eczema Education Programme: intervention development and model feasibility. J. of the Europ. Acad. of Dermatol. Venereol. 2014; 7(28): 949-956.
23. Mollerup A., Veien N.K., Johansen J.D. An analysis of gender differences in patients with hand eczema – everyday exposures, severity and consequences. Contact Dermatit. 2014; 3(70): 158-168.
24. Williams H. The eczema treatment gang – a story for health care professionals. Brit. J. Dermatol. 2013; 6 (168): 1374-1375.

SUMMARY

EVOLUTION OF OXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH ECZEMA TREATED USING DIFFERENT METHODS

Stepan N., Denysenko O.

Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine

Objective – to study the evolution of the oxidant-antioxidant homeostasis indices in patients with eczema using various methods of treating dermatosis.

The study involved 63 patients with eczema (34 – males, 28 – females), aged 18-67 years, who were determined indices of pro- and antioxidant systems of blood.

Patients with eczema were divided into 3 groups that were prescribed different treatments: the first comparative group (21 patients) – received a standard therapy; the second comparative group (20 patients) – had a standard therapy and additionally an antioxidant preparation “Mexidol”, the third (basic group) – 22 patients, who

were prescribed a complex therapy with a combination of two drugs with antioxidant effect: “Mexidol” and “Galavit.”

It was established that multimodality therapy for eczema while using two drugs with antioxidant action (“Mexidol”, “Galavit”) contributes to the most significant positive dynamics and normalization of the studied parameters of oxidant-antioxidant homeostasis of patients compared to a standard therapy of dermatosis or its combination with antioxidant preparation “Mexidol”.

Keywords: eczema, pro- and antioxidant blood systems, treatment.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Степан Н.А., Денисенко О.И.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Целью исследования явилось изучение динамики показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у

больных экземой при использовании разных методов лечения дерматоза.

Обследовано 63 больных экземой (34 – мужского, 28 – женского пола) в возрасте 18-67 лет, у которых определяли показатели про- и антиоксидантной систем крови.

Больные экземой были разделены на 3 группы, в зависимости от применения метода лечения. Больные I сравнительной группы (n=21) получали стандартную терапию; во II сравнительной группе (n=20) – стандартную терапию антиоксидантным препаратом мексидол; в III (основной) группе (n=22) – впервые разработанную комплексную терапию с комбинацией

двух препаратов с антиоксидантным действием - мексидол и галавит.

Установлено, что комплексная терапия экземы с применением двух препаратов с антиоксидантным действием (мексидол, галавит) способствует наиболее существенной положительной динамике и нормализации исследуемых показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза пациентов по сравнению со стандартной терапией дерматоза или её комбинации с антиоксидантным препаратом мексидол.

რეზიუმე

ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური ჰემოსტაზის დინამიკა ეგზემით ავადმყოფებში მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდის გამოყენების პირობებში

ნ. სტეპანი, ო. დენისენკო

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციური ჰემოსტაზის მაჩვენებლების შესწავლა დინამიკაში ეგზემით ავადმყოფებში მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდის გამოყენების დროს.

შესწავლილია 18-67 წლის ასაკის 63 ავადმყოფი ეგზემით (34 მამაკაცი, 28 – ქალი). ავადმყოფებს განესახდურათ პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის მაჩვენებლები სისხლში. მკურნალობის მეთოდის გამოყენების გათვალისწინებით, ავადმყოფები განაწილდა სამ ჯგუფში: I ჯგუფის (n=21) ავადმყოფებს ჩაუტარდა სტანდარტული თერაპია; II ჯგუფის ავადმყოფებს (n=20) –

სტანდარტული თერაპია ანტიოქსიდაციური პრეპარატით – მექსიდოლი, III ჯგუფის (n=22) ავადმყოფებს - კომპლექსური თერაპია ორი ანტიოქსიდაციური მოქმედების პრეპარატით – მექსიდოლი და გალოვიტი, კომბინაციით.

ავტორების მიერ დადგენილია, რომ ეგზემის კომპლექსური თერაპია ანტიოქსიდაციური მოქმედების ორი პრეპარატით (მექსიდოლი და გალოვიტი) უზრუნველყოფს გამოხატულ დადებით დინამიკას და ოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციური ჰემოსტაზის მაჩვენებლების ნორმალიზებას სტანდარტულ თერაპიასთან, ან მექსიდოლით მისი კომბინაციასთან შედარებით.

BUDGET IMPACT OF RARE DISEASES: PROPOSAL FOR A THEORETICAL FRAMEWORK BASED ON EVIDENCE FROM BULGARIA

¹Iskrov G., ²Jessop E., ¹Miteva-Katrandzhieva T., ¹Stefanov R.

¹Medical University of Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Social Medicine and Public Health, Bulgaria;

²Specialised commissioning team, National Health Service in England, UK

Budget impact analysis of rare diseases

Health technology assessment (HTA) informs funding decisions by considering clinical and cost-effectiveness evidence. However, given increasingly stringent fiscal constraints, policy makers need to know what the impact of any new technology will be on their limited budget. If on the basis of HTA a positive reimbursement decision is suggested, budget impact analysis (BIA) addresses the question of what amount of resources would be needed to implement that decision [13].

Rare diseases (RD) are defined as life-threatening or chronically debilitating conditions, which are of low prevalence. To stimulate research and development of medicinal therapies for RD, the so called orphan drugs (OD), the European Union (EU) adopted a Regulation in 2000 [18]. While this measure has been considerably successful for making more OD available at global level, concerns about the cost of these medicines, at a per-patient level and in aggregate, are delaying patient access to treatment [16]. The very first BIA for RD was conducted in 2004 and found OD to account for 0.7-1.0% of public pharmaceutical expenditure and predicted a rise to 6-8% by 2010 [2]. Subsequent studies contributed for the better understanding of RD therapy costs across the EU [3,5,9,12,16]. Nevertheless, all of them focused exclusively on OD, while not all medicinal therapies for RD are such designated.

Budget impact of rare diseases in Bulgaria

Bulgaria was the first Eastern European country to adopt a national plan for RD [18]. In 2011, National Health Insurance Fund (NHIF) started reimbursing therapies for all RD, which were included in its list of medical conditions for outpatient treatment [8]. It was the Ministry of Health (MoH) that funded most of these therapies before that. MoH's budget was based on historic cost records. Purchase of RD medicinal therapies was centralised through annual tenders, thus national health system had to operate within a fixed amount of medications. The mandate of NHIF to fund RD drugs was justified by the need to ensure that RD patients have the same healthcare access as other patients.

This study aimed to estimate the impact of RD drugs on NHIF total drug budget between 2011 and 2014. While BIA is usually used in a prospective way, assessing the impact of new health technologies on the system's sustainability, our study adopted a retrospective approach instead. This design was selected in order to evaluate the overall impact of the new RD funding policy, applied in Bulgaria since 2011. The analysis looked beyond the budget statistics,

by indentifying key cost driving factors and describing the global public health shift in terms of patients' access to treatment. Finally, this paper outlines a proposal for a theoretical framework of a budget impact study for RD.

Material and methods. Bulgaria accepts the official European definition for RD, as conditions affecting no more than 5 per 10 000 persons in the EU. However, there is neither an official list of disorders that are defined as RD by Bulgarian health authorities, nor official prevalence data at national level to consider whether a specific condition falls into this category [7,18]. This study's main challenge was to adopt inclusion/exclusion criteria, based on which to draw a list of rare diseases to be studied. Next point was to identify and summarise all expenditures, related to the provision of medicinal therapies for the RD studied.

Inclusion/exclusion criteria and list of rare diseases

A list of all medical conditions by ICD-10 code, whose outpatient medicinal therapy was covered by NHIF, was prepared. Then, a final set of disorders, considered as RD, was drawn applying the following exclusion criteria:

- all infectious and parasitic diseases (ICD-10 code of A00-B99), neoplasms (C00-D48), mental and behavioural disorders (F00-F99), and factors influencing health status and contact with health services (Z00-Z99) were excluded;
- prevalence of the rest of conditions was checked using the Orphanet database [14], disorders both of higher prevalence than 5 per 10 000 and lacking Orpha number were excluded.

Budget impact of RD therapies was quantified from a NHIF perspective. Budget impact was expressed in BGN currency and as a percentage of NHIF's total pharmaceutical spending (summation of inpatient and outpatient drugs spending). This indicator included only drug costs, and not the total treatment cost of RD. Timeframe for the study was 2011-2014. While RD therapies were legally transferred to the national health insurance basket at the end of 2010, NHIF actually started paying them in the second quarter of 2011. This is why 2011 was excluded from the cost dynamics analysis. NHIF overall pharmaceutical expenditure and budget impact of RD therapies for 2014 were projected, based on available spending data for the first 2 quarters of 2014.

In addition to the calculated RD budget impact, descriptive statistics (mean total costs per RD, mean total costs per patient, mean total number of patients treated) was used to study expenditure data per medical condition. Average growth rates were calculated to analyse the dynamics of

RD budget impact and its implications on Bulgaria's reimbursement policy. Chain-linking approach was used in obtaining these rates – every time observation served as a base to produce the growth rate for the next one.

Inflation was not included in this analysis due to several considerations. Time period was relatively short. The retrospective design of the study implied the use of actual spending data, and not of modelling assumptions. Finally, Bulgaria has a currency board that maintains a fixed exchange rate with the euro (1 EUR = 1.95583 BGN), making any fluctuation of inflation and exchange rates not relevant for this study.

Results and their discussion.

NHIF total drug costs

NHIF total drug expenditure steadily rose for the last four years (Fig.). These costs were 524 million BGN in 2011 and are expected to grow up to 955 million BGN in 2014. Nevertheless, NHIF coverage also expanded during this period to include, for example outpatient (in 2012) and inpatient (in 2013) cancer drugs.

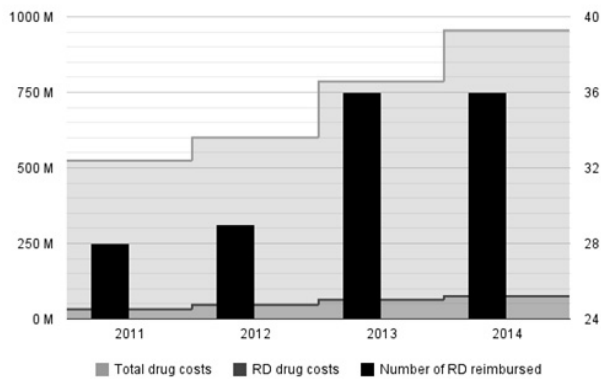


Fig. Budget impact of RD on NHIF total drug costs for 2011-2014 (costs in BGN)

NHIF expenditure for RD drugs increased too – both as absolute numbers – from 31.6 million BGN in 2011 to 74.5 million BGN in 2014 – and as a share of all drug costs – from 6.0% in 2011 to 7.8% in 2014. However, 8 new RD indications were approved for funding between 2012 and 2014 (Fig.). The latter contributed for the total RD cost rise: they counted for 4.3 million BGN out of the total NHIF costs for RD therapies of 17.8 million BGN in the second quarter of 2014 (Table 1).

Cost analysis per RD indication

Looking only at the RD indications that were funded by MoH before 2011, the total expenditure per condition ranged from only 8 BGN (Wegener granulomatosis) to 4.4 million BGN (hemophilia) (Table 2). Significant increase in growth rates for all the variables observed was mostly a result of recently introduced and approved for reimbursement innovative therapies. For example, between 2012 and 2014, NHIF started reimbursing new expensive therapies for idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic sclerosis. Subsequently, those two conditions stood out from this group of RD in terms of growth rate of mean costs per patient and number of patients treated. Nevertheless, if only looking at the 28 RD, initially transferred from MoH to NHIF at the end of 2010, the mean cost per patient for many of them actually decreased.

Analysing NHIF expenditure for therapies for RD indications, approved for funding after 2011, pointed out a different trend (Table 3). Medians of mean costs per RD and per patient were substantially higher than those for the previous group. Furthermore, all these conditions counted for important budget and utilisation uncertainty: they demonstrated significant growth rates of both mean costs per patient and number of patients treated.

Table 1. NHIF total expenditures on RD drugs (costs in BGN)

| RD groups | | RD indications that were funded by MoH before 2011 and were transferred to NHIF (n=28) | | RD indications that were approved for funding after 2011 (n=8) | |
|---------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|
| | | Total costs | Patients treated | Total costs | Patients treated |
| 2012 | Q1 | 11 678 641 | 4135 | - | - |
| | Q2 | 10 288 767 | 4094 | - | - |
| | Q3 | 11 230 301 | 4094 | - | - |
| | Q4 | 12 505 820 | 4486 | 835 919 | 4 |
| 2013 | Q1 | 13 795 761 | 4557 | 786 741 | 4 |
| | Q2 | 13 635 563 | 4 468 | 817 192 | 6 |
| | Q3 | 13 750 820 | 4 417 | 1 563 064 | 40 |
| | Q4 | 15 733 360 | 4 974 | 3 223 705 | 64 |
| 2014 | Q1 | 15 702 065 | 4 967 | 3 767 210 | 77 |
| | Q2 | 13 511 373 | 4 807 | 4 288 842 | 78 |
| Average growth rate | | 5.03% | 1.69% | 31.33% | 64.06% |

Table 2. NHIF expenditure for outpatient drug therapies for RD indications, funded by MoH before 2011 (costs in BGN, mean statistics and growth rates calculated per quarter)

| RD indication (with ICD-10 code)* | Mean total costs per RD | Cost per patient | | Number of patients treated | |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| | | Mean | Average growth rate | Mean | Average growth rate |
| D66, D67, D68.0, D68.2 Coagulation defects | 4 440 998 | 17 588 | 1.85% | 253 | 1.66% |
| D56.1 Beta thalassaemia | 2 014 926 | 9 163 | -1.36% | 220 | 1.33% |
| E75.2 Gaucher disease, Fabry disease, Niemann-Pick disease | 1 930 575 | 87 356 | -0.53% | 22 | 11.67% |
| E84 Cystic fibrosis | 1 141 426 | 5 659 | -9.98% | 202 | 8.18% |
| E22.0 Acromegaly and pituitary gigantism | 676 638 | 3 280 | 3.82% | 206 | 0.16% |
| I27.0 Primary pulmonary hypertension | 548 548 | 5 415 | 7.36% | 101 | 2.72% |
| M08 Juvenile arthritis | 264 110 | 3 167 | 3.14% | 83 | 9.11% |
| K50.0,K50.1 Crohn disease | 262 582 | 380 | 7.03% | 692 | 4.09% |
| E23.2 Diabetes insipidus | 236 264 | 363 | -5.69% | 652 | 0.09% |
| Q96 Turner syndrome | 169 626 | 3 448 | -6.66% | 49 | 0.95% |
| E23.0 Hypopituitarism | 164 204 | 1 881 | -3.75% | 87 | 2.24% |
| E70.0 Classical phenylketonuria | 111 393 | 2 130 | 4.11% | 52 | 3.25% |
| G70.0 Myasthenia gravis | 93 380 | 89 | -0.30% | 1 045 | 1.13% |
| D69.3 Idiopathic thrombocytopenic purpura | 58 925 | 1 830 | 64.72% | 32 | 11.61% |
| E72.2 Disorders of urea cycle metabolism | 40 775 | 4 161 | 1.25% | 10 | 1.06% |
| Q87.1 Prader-Willi syndrome | 28 605 | 1 973 | 0.97% | 15 | 8.01% |
| E83.0 Wilson disease | 18 767 | 152 | -1.45% | 124 | 0.66% |
| E22.8 Other hyperfunction of pituitary gland | 15 666 | 578 | -2.60% | 27 | 2.05% |
| M34 Systemic sclerosis | 7 502 | 79 | 37.50% | 95 | 1.16% |
| G71.0,G71.1,G71.2,G71.9 Primary disorders of muscles | 3 583 | 83 | 1.71% | 43 | -3.71% |
| E83.3 Disorders of phosphorus metabolism and phosphatases | 1 253 | 50 | -5.46% | 25 | 1.49% |
| E27.1 Primary adrenocortical insufficiency | 1 107 | 7 | 0.00% | 169 | -0.19% |
| L10 Pemphigus | 561 | 10 | -1.28% | 59 | 0.58% |
| M33 Dermatopolymyositis | 447 | 9 | -1.16% | 52 | -0.63% |
| E24.0 Pituitary-dependent Cushing disease | 333 | 40 | 0.78% | 8 | -2.75% |
| M30.0 Polyarteritis nodosa | 110 | 9 | -4.07% | 12 | 4.17% |
| M31.3 Wegener granulomatosis | 8 | 7 | -7.04% | 1 | 0.00% |
| Median | 58 925 | 578 | -0.30% | 59 | 1.33% |

* Bronchopulmonary dysplasia (ICD-10 code of P27.1) is not analysed due to interruptions in NHIF funding for this condition over the years of 2011-2014

Cost drivers of rare diseases' budget impact

As more RD therapies are becoming available, EU legislation on fostering OD research and development can be considered successful. However, the price of this progress is substantial. Indeed, all published budget impact studies agreed on two main findings – RD drug costs are to continue growing and more new therapies are to be expected to enter the market [2,3,5,9,12,16]. A more conservative approach

will rely on the loss of marketing exclusivity and patent protection, lower success rate for market approval and decreasing market penetration rate [5,16]. Such forecasting should, however, take into account the launch of the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), an international initiative with two explicit objectives to achieve by 2020 – to deliver 200 new RD therapies and means to diagnose most RD.

Table 3. NHIF expenditure for outpatient drug therapies for RD indications, not funded by MoH before 2011 (costs in BGN, mean statistics and growth rates calculated per quarter)

| RD indication (with ICD-10 code) | Mean total costs per RD | Cost per patient | | Number of patients treated | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| | | Mean | Average growth rate | Mean | Average growth rate |
| E85.1 Neuropathic hereditary amyloidosis | 1 189 572 | 63 444 | 26.55% | 19 | 32.00% |
| E76 Mucopolysaccharidoses | 893 711 | 195 499 | 1.08% | 5 | 3.79% |
| D84.1 Defects in the complement system | 779 001 | 28 327 | 43.94% | 28 | 32.64% |
| E74.0 Glycogen storage disease | 234 788 | 117 394 | 12.20% | 2 | 0.00% |
| D80.1 Nonfamilial hypogammaglobulinaemia | 37 288 | 5 483 | 26.55% | 7 | 45.65% |
| D83.8 Other common variable immunodeficiencies | 4 566 | 2 283 | 22.46% | 2 | 0.00% |
| D80.3 Selective deficiency of immunoglobulin G subclasses | 1 787 | 1 787 | 0.00% | 1 | 0.00% |
| D81.2 Severe combined immunodeficiency with low or normal B-cell numbers | 1 489 | 1 489 | 0.00% | 1 | 0.00% |
| Median | 136 038 | 16 905 | 17.33% | 4 | 1.90% |

Simple cost drivers are well known – number of patients treated and mean cost per patient. Our study, however, confirmed two important cost trends for the budget impact of RD therapies. In real-world settings, these two variables depend on the availability and accessibility of effective therapies. First, market approval and more importantly reimbursement of new therapies are a key factor for the budget impact of RD. It is unlikely that there is only one Wegener granulomatosis patient in Bulgaria. But without available and accessible innovative therapies, very few such patients would enter the health system. On the other hand, introduction and coverage of new therapies caused a significant rise in both mean costs and number of patients treated for the conditions in question. Overall, this trend has been well documented in many nosologies, not only RD. Introduction of new therapies is fostering improvement in diagnosis and better awareness among physicians, eventually resulting in increase of costs and number of patients treated [4].

Second, our real-world data demonstrated that even for RD like hemophilia, which are well studied and for which there have been effective therapies available and accessible for a longtime, costs and number of patients also increased over time. It should be considered that many RD therapies are dosed to patient weight: as patients grow or put on weight, their dose requirement increases [10]. But the main reason for this trend is the historical underdiagnosis, undertreatment and underfunding of RD in Bulgaria [7]. Under the RD funding policy applied before 2011 in Bulgaria, those patients had to wait up to an year before starting medicinal therapy. Then they were very often put on a suboptimal regimen due to drug shortages. As a result, the therapeutic effect of very expensive, government-funded treatments

was undermined. The health system did pay high costs, but overall public satisfaction with the healthcare was low. Present RD funding policy tried to reverse these trends. Improved access provided better treatment, ultimately resulting in prolonged life expectancy and increased quality of life in RD patients. Furthermore, mean costs per patient for an important number of RD indications decreased.

Management of budget impact of rare diseases

When RD therapies were included in the universal health insurance basket in 2011, NHIF took measures to control uncertainty in cost and utilisation. While risk-sharing agreements (RSA) are not yet legally defined in Bulgaria, NHIF set a mechanism that falls in the category of conditional treatment continuation. NHIF determined clinical criteria to be met in order to initiate and then to continue a therapy. Such scheme ensures that only patients that benefit from treatment remain on treatment [1]. However, a serious shortage of the scheme that is currently used by NHIF, is the lack of efficient management of the potential overspending that may occur.

A growing number of mechanisms are applied to manage the increasing costs of these therapies. For example, total costs of all reimbursed drugs do have a ceiling in Belgium. Two thirds of any over-expenditure is paid for by the industry and the remainder by the National Institute for Health and Disability Insurance (NIHDI) [3]. Other possible features of RSA in Belgium include price-volume agreements with pay-back clauses, cross deals, or reductions of the reimbursement level [11]. RSA are now used in a growing number of countries as a response to the cost pressure of new health technologies and the desire of payers to obtain greater certainty and greater value for the money spent

[1,11]. New RD therapies represent ideal candidates for RSA. One of the earliest such examples for RD therapies is from 2004, when the Australian Department of Health agreed to fund bosentan on the condition that a registry was established to monitor mortality and future price was to be adjusted based on these outcomes [19].

With the market strategy of innovative RD therapies focused on the largest markets and international reference pricing, middle- and low-income countries have less power to challenge pricing and reimbursement negotiations, although their fair intention is to purchase pharmaceuticals at lower price from their scarce public resources [6]. From that point of view, RSA are crucial to these countries. RSA could ensure access to new RD therapies without raising financial risks for both payers and manufacturers.

Theoretical framework of a budget impact study for rare diseases

As a regulatory requirement, budget impact studies pose practical implications for RD health technologies. An early argument in RD reimbursement decisions was that the OD impact on the pharmaceutical budget is limited due to the small number of patients [9]. Despite differences between countries, all published budget studies for OD, however, agree on the rising share of pharmaceutical spending on OD. These conclusions draw legitimate concerns among public health officials and may negatively affect payers' attitude towards RD funding in time of economic crisis and budget austerity. From health policy perspective, several RD-specific issues need to be taken into consideration when preparing and appraising a RD budget impact study.

First, what should be the time direction of a budget impact study for RD? Leading international guidelines imply that BIA is prospective. Core input data should include size of the eligible population, current mix of treatments and expected mix after the introduction of the new intervention, cost of treatment mixes, as well as any changes expected in condition-related costs [17]. Nevertheless, both retrospective and prospective approaches have been used in practice [9]. In fact, the retrospective analysis of RD costs is as important as the classical prospective BIA. While a prospective BIA assesses the impact of new health technologies on the system's sustainability, a retrospective study could provide essential health policy insights in terms of impact on accessibility and population health. These are significant benchmarks in shaping funding decisions and resource allocation in healthcare. The two approaches address indeed different problems and have different objectives. A prospective BIA is a conventional and reliable tool for individual assessment and appraisal of new health technologies, but it often relies on a series of modelling assumptions. A retrospective budget study has more advantages in global funding decisions, by minimising the methodological uncertainty of classical BIA.

Second, what should be the scope of a budget impact study for RD? All published results focused exclusively on OD, while not all medicinal therapies for RD are such designated. In policy context, RD are the public health focus, not the OD. OD are just one of the tools to address the complex issues of RD. Not all RD drug therapies are orphan designated. EU OD regulation also provides a legal possibility for non-RD medicinal products to be orphan designated, as this was the fact with 3 tuberculosis-indicated drugs in 2014. Moreover, OD is a dynamic characteristic. This designation implies a 10-year period of market exclusivity, at the end of which the product is withdrawn from the Community register of orphan medicinal products [15]. OD designation could be removed upon request of the marketing-authorisation holder. Another consideration to be taken is the fact the majority of OD are oncology-indicated. A single OD could be indicated at the same time for rare and common cancers. RD and cancer are equally important public health priorities. However, while national health systems have implemented registration and follow-up services for cancer since many years, this strategic infrastructure for RD is largely missing. EU has been addressing these issues through a series of legal acts, calling for the adoption of national plans, establishment of epidemiological registries, designation of centres of expertise, etc, but there are still great inequalities among Member States [18]. In the context of RD health policy decisions, we suggest budget impact studies to focus on RD rather than OD. This approach solves the problem of the fluctuating number of OD designations and allows consistency and comparability of the calculated budget indicators.

Conclusion. Growing international efforts to coordinate and make major investments in RD research will definitely impact on the RD budget in years to come. While simple cost drivers are well known – number of patients treated and mean cost per patient – in real-world settings these two factors are likely to depend on the availability and accessibility of effective innovative therapies. As RD were historically underdiagnosed, undertreated and underfunded in Bulgaria, improved access to RD drugs will inevitably lead to increasing budget burden for payers.

Based on the evidence from this study, we propose a theoretical framework of a budget impact study for RD. First, classic BIA are prospective and assess the impact of new health technologies on the system's sustainability. However, a retrospective study could provide essential health policy insights in terms of impact on accessibility and population health. The latter are significant benchmarks in shaping funding decisions and resource allocation in healthcare. The two approaches address indeed different problems and have different objectives. The interaction of both these tools could significantly optimise health policy decision-making. Second, we suggest budget impact studies to focus on RD rather than OD. In policy context, RD

are the public health focus, not the OD. OD are just one of the tools to address the complex issues of RD. After all, healthcare resource allocation at aggregate level should concentrate on specific health policy priorities. The precise health technologies to be applied remain a secondary issue that could greatly evolve itself in the course of time. Moreover, OD is a dynamic characteristic and compromises the consistency and comparability of the calculated budget indicators.

Acknowledgements: No funding was provided for conduct of the study and preparation of the paper.

Competing interests: Authors declare no competing interest.

Authors' contributions: Authors contributed to the publication of this article as follows: study concept and design (GI, RS); analysis and interpretation of data (GI, EJ, RS); drafting of manuscript (GI); critical revision of the manuscript (GI, EJ, TMK, RS).

REFERENCES

1. Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy*. 2010; 96(3):179-90.
2. de Varax A, Letellier M, Börtlein G. Study on orphan drugs. Alcimed; 2004.
3. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. Budget impact analysis of orphan drugs in Belgium: estimates from 2008 to 2013. *J Med Econ*. 2010;13(2):295-301.
4. Gouffon M, Iff S, Ziegler K, Larche M, Schwarzenbach C, Prior JO, et al. Diagnosis and workup of 522 consecutive patients with neuroendocrine neoplasms in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2014;144: 13924.
5. Hutchings A, Schey C, Dutton R, Achana F, Antonov K. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:22.
6. Inotai A, Kaló Z. Risk sharing methods in middle income countries. *Acta Pharm Hung*. 2012;82(1):43-52.
7. Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Challenges to orphan drugs access in Eastern Europe: the case of Bulgaria. *Health Policy*. 2012; 108(1):10-8.
8. Iskrov GG, Raycheva RD, Stefanov RS. Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia Med (Plovdiv)*. 2013; 55(3-4):80-6.
9. Kanters TA, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 154.
10. Karnon J, Tolley K, Vieira J, Chandiwana D. Lifetime cost-utility analyses of deferasirox in beta-thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(12): 805-15.
11. Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xoxi E, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 198.
12. Muscolo LAA, Deriu D, Sammarco A, Siviero PD, Pani L. The “weight” of orphan drugs in the European pharmaceutical policy: a focus on the expenditure and the utilization of orphan drugs in five European Union countries. *Value Health* 2012, 15: A20.
13. Niezen MG, de Bont A, Busschbach JJ, Cohen JP, Stolk EA. Finding legitimacy for the role of budget impact in drug reimbursement decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009; 25(1):49-55.
14. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, May 2014, Number 2: Listed in order of decreasing prevalence or number of published cases. Available from: http://www.orphanet.orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf
15. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official journal of the European Union* (2000/L 18/1).
16. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 62.
17. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014; 17(1): 5-14.
18. Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R. National plans and strategies on rare diseases in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 686: 475-91.
19. Wlodarczyk J, Reid CM, Pater G. Funding linked to ongoing research: impact of the bosentan patient registry on pricing in Australia. *Value Health*. 2011; 14(6): 961-3.

SUMMARY

BUDGET IMPACT OF RARE DISEASES: PROPOSAL FOR A THEORETICAL FRAMEWORK BASED ON EVIDENCE FROM BULGARIA

¹Iskrov G., ²Jessop E., ¹Miteva-Katrandzhieva T., ¹Stefanov R.

¹Medical University of Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Social Medicine and Public Health, Bulgaria; ²Specialised commissioning team, National Health Service in England, UK

This study aimed to estimate the impact of rare disease (RD) drugs on Bulgaria's National Health Insurance Fund's (NHIF) total drug budget for 2011-2014.

While standard budget impact analysis is usually used in a prospective way, assessing the impact of new health technologies on the health system's sustainability, we adopted a retrospective approach instead. Budget impact was quantified from a NHIF perspective. Descriptive statistics was used to analyse cost details, while dynamics was studied, using chain-linked growth rates (every period preceding the accounting period serves as a base).

NHIF costs for RD therapies were expected to increase up to 74.5 million BGN in 2014 (7.8% of NHIF's total pharmaceutical expenditure). Greatest increase in cost per patient and number of patients treated was observed in conditions, for which there were newly approved for funding therapies.

While simple cost drivers are well known – number of patients treated and mean cost per patient – in real-world settings these two factors are likely to depend on the availability and accessibility of effective innovative therapies. As RD were historically underdiagnosed, undertreated and

underfunded in Bulgaria, improved access to RD drugs will inevitably lead to increasing budget burden for payers.

Based on the evidence from this study, we propose a theoretical framework of a budget impact study for RD. First, a retrospective analysis could provide essential health policy insights in terms of impact on accessibility and population health, which are significant benchmarks in shaping funding decisions in healthcare. We suggest an interaction between the classical prospective BIA with the retrospective analysis in order to optimise health policy decision-making. Second, we recommend budget impact studies to focus on RD rather than orphan drugs (OD). In policy context, RD are the public health priority. OD are just one of the tools to address the complex issues of RD. Moreover, OD is a dynamic characteristic and compromises the consistency and comparability of the calculated budget indicators.

Keywords: rare diseases; orphan drugs; reimbursement; budget impact; risk-sharing; Bulgaria.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА БЮДЖЕТ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЕКТНОЙ ЗАЯВКИ НА ОСНОВЕ ОПЫТА БОЛГАРИИ

¹Искров Г., ²Джессоп Э., ¹Митева-Катранджиева Т., ¹Стефанов Р.

¹Пловдивский медицинский университет, департамент социальной медицины и здравоохранения, факультет здравоохранения, Болгария; ²Национальная служба здравоохранения Англии, Специализированная уполномоченная команда, Великобритания

Целью исследования является оценка влияния системы медицинского страхования (2011-2014) медикаментов, предназначенных для лечения редких заболеваний, на общий бюджет фонда Болгарской национальной системы медицинского страхования.

При оценке стабильности системы здравоохранения использовался стандартный метод «анализ влияния на бюджет», а также метод ретроспективного подхода. Финансирование из бюджета лечения редких заболеваний осуществлялось с учётом фонда Болгарской национальной системы медицинского страхования. Для анализа процесса формирования стоимости использовалась дескриптивная статистика; динамика изучалась с помощью цепных коэффициентов роста (базовым являлся каждый период, предшествующий отчётному).

Ожидается, что бюджет фонда Болгарской национальной системы медицинского страхования на лечение редких заболеваний в 2014 году увеличится до 74.5 млн. болгарских левов (7,8% всех расходов Болгарской национальной системы медицинского страхования). Наибольший рост затрат на одного пациента и количество пролеченных больных наблюдается в случаях, когда лечение этих заболеваний было недавно включено в страховое покрытие.

Так как редкие болезни в Болгарии обычно не были диагностированы, то улучшение распознаваемости редких заболеваний и доступа к препаратам для их лечения неизбежно приведёт к повышению бюджетного бремени для плательщиков. Основываясь на данных настоящего исследования, предложены теоретические рамки для исследования влияния бюджета на редкие болезни.

რეზიუმე

იშვიათი დაავადებების გავლენა ბიუჯეტზე: საპროექტო განაცხადის თეორიული საფუძვლები ბულგარეთის მონაცემების მიხედვით

¹გ. ისკროვი, ²ე. ჯესოპი, ¹ტ. მიტევა-კატრანჯიევა, ¹რ. სტეფანოვი

¹პლოვდივის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჯანდაცვის და სოციალური მედიცინის დეპარტამენტი, ჯანდაცვის ფაკულტეტი, ბულგარეთი; ²ინგლისის ჯანდაცვის ნაციონალური სამსახური, სპეციალიზებული უფლებამოსილი გუნდი, დიდი ბრიტანეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბულგარეთში იშვიათ დაავადებათა სამკურნალო მედიკამენტების სამედიცინო სადაზღვევო სისტემის ზემოქმედების შესწავლა ბულგარეთის ბიუჯეტის საერთო ფონდზე (2011-2014 წწ.). ჯანდაცვის სისტემის სტაბილურობაზე მოსალოდნელი ეფექტის განსაზღვრისთვის, ჩვეულებრივ, იყენებენ სტანდარტულ მეთოდს “ბიუჯეტზე გავლენის ანალიზი” და რეტროსპექტულ მეთოდს. ღირებულების პროცესის ფორმირების ანალიზისათვის

გამოყენებული იყო დესკრიფციული სტატისტიკა; დინამიკა შეისწავლებოდა ზრდის ჯაჭვური კოეფიციენტის მეშვეობით (საბაზისოდ ითვლებოდა პერიოდი, რომელიც წინ უსწრებდა საანგარიშო პერიოდს). გამოთვლის მიხედვით, მოსალოდნელი იყო, რომ ბულგარეთის ნაციონალური სისტემის ფონდის 2014 წლის ბიუჯეტი, გათვალისწინებული იშვიათ დაავადებათა სამკურნალოდ, გაიზრდებოდა ბულგარული ლევის 74,5 მილიონი ოდენობით (ბულგარული ნაციონალური სისტემის სამედიცინო სადაზღვევის ხარჯების 7,8%). ყველაზე მაღალი დანახარჯი ერთ პაციენტზე დაფიქსირებულია აუცილებელი სადაზღვევო ფინანსირებაში ახალი პროცედურების ჩართვის შემთხვევაში; ვინაიდან იშვიათი დაავადებები ბულგარეთში, ჩვეულებრივ, არ დიაგნოსტირდებოდა, ცხადია, რომ მათი დიაგნოსტირებასა და მკურნალობაზე მედიკამენტების გამოყოფის ვალდებულება საგრძნობლად გაზრდის ბულგარეთის სამედიცინო მედიკამენტებზე გამოსაყოფ ხარჯებს, რაც ზეგავლენას იქონიებს თითოეული გადამხდელის ბიუჯეტზე. კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, ავტორების მიერ შემოთავაზებულია თეორიული ჩარხო ბიუჯეტზე იშვიათი დაავადებათა გავლენის დასადგენად.

THE MONTHLY VARIATIONS IN MORTALITY FROM THE CARDIOVASCULAR DISEASES IN TBILISI

¹Amiranashvili A., ¹Chargazia Kh., ¹Chikhladze V., ²Japaridze N., ²Khazaradze K.

¹M. Nodia Institute of Geophysics; ²Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia, Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport, Tbilisi, Georgia

The meteorological and geophysical parameters, which sufficiently affect the human beings are the followings: air temperature and humidity, wind speed, atmospheric pressure, solar activity (Wolf's number), the geomagnetic fields, solar radiation, the cosmic rays, light ions, aerosols, ozone, other air toxic admixtures and others [1,2,5,7,10,12,13]. Generally, the human's health is primarily affected by the lifestyle (50-55%), then – by the environment (25-30%), and finally – by heritage and medical care [1]. In recent decades, in relation with intense growth of the anthropogenic environmental pollution and climate change, especially in the large cities, practically all above mentioned meteorological and geophysical parameters undergo significant change. Repeatability of extremely high air temperatures, anthropogenic levels of electromagnetic radiation (cell phones, computers, etc.), ground level ozone and aerosol concentrations and others has increased. This additional anthropogenic load on the biosphere increases the

level of above mentioned risk - factors influencing on human health and life [1,2].

The effects of the action of environmental factors on human health have different scales - from minute, hour, day, decade and month to the seasonal and annual. For example, periodicity of 7 and 3, 5 day of mortality from the cardiovascular diseases (CVD) is established in the work [7]. Results of investigation of influence of monthly average values of air equivalent- effective temperature EET (combination of temperature, air relative humidity and wind speed) and monthly duration of magnetic storms D on the health of the population of Tbilisi city are represented in work [5]. It is obtained that the effect of indicated separate factors and their combinations on human health is various in different months of the year. The analysis of regression connections of mortality from the CVD with the EET and D showed

that the contribution of each of the variables into changeability of mortality (in the limits of variation scope) is the following. In the range EET from -5° to $4,6^{\circ}$: EET - 8,6%, D - 22,2%; in the range EET from $5,2^{\circ}$ to $21,8^{\circ}$: T - 26,3%, D - is insignificant [5].

In work [1] is shown, that in smog days situation together with air pollution by ozone, the ozone forming gases and the aerosols under the conditions of Tbilisi (especially those suffering from cardiovascular diseases) an essential effect on human health have a variation in such factors as the thermal regime of air, atmospheric pressure, cosmic rays (in essence as the indicator of geomagnetic situation). Thus, increased surface ozone concentrations (and its accompanying harmful components of smog) on the average growth of annual mortality of the inhabitants of Tbilisi city by 1680 people. This is equal to 14.1% of entire average annual mortality of the population of Tbilisi city, which is approximately 3 times higher than the same indices for the advanced countries [1,2,9].

The thermal regime of the atmosphere is one of the most important factor influencing the human health. This factor acts on people everywhere, and especially in the large cities, where the inhomogeneities of the distribution of air temperature are clearly expressed. Very sensitive to the action of the thermal regime of the atmosphere appear those with cardiovascular, respiratory, cerebrovascular, etc. diseases. Therefore, the special attention is paid to studies of the influence of this factor on the appearance, the flow and the lethal outcome from the cardiovascular and other forms of catastrophes. A lot of works are devoted to similar studies.

In Europe and other countries higher mortality in winter than in summer, making it a public health issue [4,6,8,12,14-16]. Mortality from respiratory diseases exhibits a clear seasonal pattern that has been attributed to different infections including influenza [10,15,17]. The analogous seasonal effect is also observed for CVD mortality [4,6,8,14,16], probably due to seasonal changes in temperature [12], in cardiovascular risk factor levels [6,8,16,17] or to exacerbation by other conditions such as influenza [15].

The results [14] show that cold stress has a considerable impact on mortality in central Europe, representing a public health threat of an importance similar to heat waves. The elevated mortality risks in men aged 25-59 years may be related to occupational exposure of large numbers of men working outdoors in winter. The estimated excess mortality during the severe cold spells in January 1987 (+274 cardiovascular deaths) is comparable to that attributed to the most severe heat wave in this region in 1994. There is a striking association between the extreme cold temperatures and mortality from cancer, not previously reported, which is more remarkable in the elderly. These results could be explained by a harvesting effect in which the cold acts as a trigger of death in terminally ill patients at high risk of dying a few days or weeks later [12].

In the works [6,8] is shown that the overall dependence of CVD mortality from EET in 15 hour is following - the decrease of mortality from the gradation of sharp cold to comfortable and warm with further increase to the hot. Studies on the seasonality of mortality by cause of death have focused on a separate or to the group of the adjacent country mainly [4,6,8,10,12,14]. However, recently extensive studies appeared covering countries located on different continents [16,17]. CVD mortality reveals a seasonal pattern. Some studies suggested several possible determinants of this pattern, including misclassification of causes of deaths. The authors aimed to assessing seasonality in overall, CVD, cancer and non-CVD/non-cancer mortality using data of 19 countries from different latitudes. In countries with seasonal variation, mortality from overall, CVD and non-CVD/non-cancer show a seasonal pattern being higher in winter than in summer. Conversely, cancer mortality shows no substantial seasonality [16]. In the Northern and Southern Hemispheres, cardiovascular risk factors levels tended to be higher in winter and lower in summer months [17].

Results of the detailed statistical analysis of the monthly average mortality on the reasons for cardiovascular diseases in Tbilisi into 1980-1992 and 2012-2013 are represented below. Together with this the scale of the levels of mortality is proposed.

Material and methods. In the work the data of the all Civil Registry Offices of Tbilisi city about the daily CVD mortality of the city population into the period from 1980 through 1992 and data of the National Statistics Office of Georgia "GEOSTAT" about the general annual mortality and monthly mortality in Tbilisi from diseases of the system of blood circulation, sharp myocardial infarction and stroke (CVD') into the period from 1980 to 1992 and from 2012 through 2013 were used. The analysis of data with the aid of the methods of the correlation and regression analysis of stationary and non-stationary time-series of observations was conducted [8,10]. The following designations besides intelligible will be used below: M and M' – mean monthly decade mortality from the CVD and CVD' in Tbilisi for 1 million inhabitants in 1980-1992 and 2012-2013 accordingly; Range – variation scope (Max – Min); Range/Mean – relative variation scope (%), σ – standard deviation; σ_m – standard error (68% - confidence interval of mean values); $C_v = 100 \cdot \sigma / \text{Mean}$ - coefficient of variation (%); A - coefficient of skewness; K - coefficient of kurtosis; R - coefficient of linear correlation; R^2 – coefficient of determination; R_s – Spearman's rank correlation coefficient; R_k – Kendall's rank correlation coefficient; R_a - autocorrelation coefficient; K_{DW} - Durbin-Watson statistic; 95%(+/-) - $\pm 95\%$ confidential interval; $\sigma(R_a)$, $C_v(R_a)$ and 95%(+/-, R_a) - values of σ , C_v and 95%(+/-) taking into account value of autocorrelation coefficient with a Lag = 1 month [9]; α - the two-sided level of significance; x – number of month (1,2...156, or 0, 0,52...81,16 radian). The variable

curve (or trend) of M and M' changeability in time was determined by the optimum selection of the regression equation of the dependence of real data on time and the Durbin-Watson statistic value for the residuals (optimum combination values of R² and K_{DW}). It was assumed that the *variable + background* component = the values of real variable curve - minimum of the absolute value of residuals; *random components* = value of residuals + minimum absolute value of residuals. As a result: *Real data* = (*variable + background*) + *random components*.

about statistical structure of mean monthly decade mortality for reasons of cardiovascular diseases in Tbilisi in 1980-1992 are given. As follows from this table the values of M varies from 69,0 to 167,8; mean value is 106,1; median - 104,8; standard deviation - 19,0; coefficient of variation 17,9%; confidential interval - 3,0; the relative variation scope is 93,1%. Coefficient of skewness is 0,30 and coefficient of kurtosis is -0,29. The absolute values of the calculated coefficients of A and K are less than the trebled theoretical value of their standard deviations. Accordingly in general set of function of distribution of M should be close to normal. The intra-annual changeability of M in Tbilisi as in the works [6,8,10] has classical form - min. in summer and max. in winter. The non-randomness characteristic of time series of M in the right upper and lower parts of Table 1 are submitted. The value of autocorrelation coefficient with a Lag=1 month is 0,59. This two almost increases value of standard deviation and accordingly values of confidential interval and coefficient of variation of M

(37,3; 5,9 and 35,2%) in comparison with calculations for the standard statistics (Table 1). The mean value of *variable + background* component of M is 72,6; the minimal value - 54,0; maximal - 91,2; standard deviation - 13,4. A share of the mean values of the component of *variable + background* from the mean value of real data of M constitute 68,4%. The mean value of *random* component of M is 33,5; the maximal - 77,6; standard deviation - 13,4. The value of autocorrelation coefficient with a Lag=1 month is 0,36. This approximately to 46% increases values of standard deviation and coefficient of variation of random component of M accordingly (19,5 and 58,2%) in comparison with the calculations for the standard statistics (Table 1).

In Table 2 repetition of values of M at different months of year on the different levels of mortality are presented. The levels of mortality were established as follows: Moderate = mean±σ/2; Lowered = from mean - 3/2σ to mean - σ/2; Low = < mean - 3/2σ; Increased = from mean + σ/2 to mean + 3/2σ; High = from mean + 3/2σ to mean + 5/2σ; Extreme = >mean + 5/2σ. In comparison with the data of table 1 the following rounding's for the convenience are made: mean = 105 and σ = 20.

As it follows from Table 2 at different months of year the following levels of mortality are not observed: Low - from January to June and from October to December; Lowered - in February and March; Increased - from June to August; High - from April to November; Extreme - from February to December. In the warm half-year (April-September)

Table 1. The statistical structure of mean monthly decade mortality for reasons the cardiovascular diseases in Tbilisi in 1980-1992

| Parameter | Value | Parameter | Value | Parameter | Value |
|----------------------------------------------------------------------|-------|------------------------|-------|-------------------------------------|----------|
| The statistical analysis - (α) R _a < 0,001 | | | | | |
| Mean | 106,1 | σ | 19,0 | R with month | No sign. |
| Min | 69,0 | σ _m | 1,5 | R _k | No sign. |
| Max | 167,8 | A | 0,30 | R _s | No sign. |
| Range | 98,8 | K | -0,29 | R _a , Lag 1 | 0,59 |
| Median | 104,8 | Count | 156 | σ (R _a) | 37,3 |
| Mode | 136,3 | 95%(+/-) | 3,0 | 95%(+/-, R _a) | 5,9 |
| Range/Mean (%) | 93,1 | C _v , % | 17,9 | C _v (R _a), % | 35,2 |
| Variable + background: M = 72,59 + 17,61 · cos(x) + 6,72 · sin(x) | | | | | |
| R ² | 0,50 | Mean | 72,6 | Range/ Mean (%) | 51,3 |
| (α) R ² | 0,001 | Min | 54,0 | σ | 13,4 |
| K _{DW} | 1,19 | Max | 91,2 | C _v (%) | 18,4 |
| (α) K _{DW} | <0,01 | Range | 37,2 | Share from real data (%) | 68,4 |
| Random components | | | | | |
| Mean | 33,5 | C _v (%) | 40,1 | C _v (R _a), % | 58,2 |
| Max | 77,6 | R _a , Lag 1 | 0,36 | Range/ Mean (%) | 231,4 |
| σ | 13,4 | σ (R _a) | 19,5 | Share from real data (%) | 31,6 |

predominantly the tendency toward the reduction (24,36% with Moderate = 20,51% and Increased = 5,13% only), while into the cold (November-March) - to an increase in the mortality (25,64% with Moderate = 17,95% and Lowered = 6,41% only) is observed.

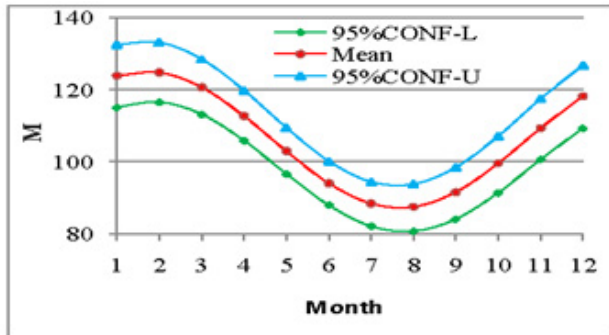


Fig. 1. Intra-annual changeability of mean monthly decade mortality from the cardiovascular diseases in Tbilisi into 1980-1992

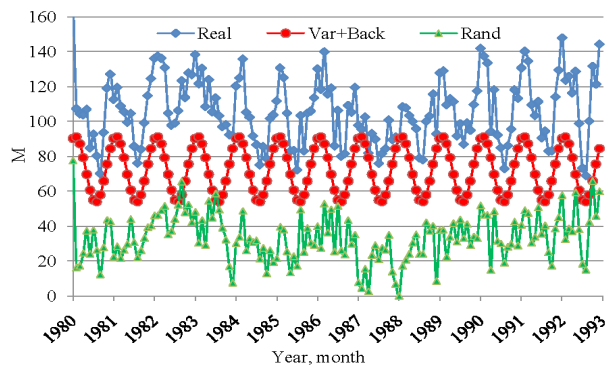


Fig. 2. Changeability of mean monthly decade mortality from the cardiovascular diseases in Tbilisi into 1980-1992

In Table 3 and Fig. 3 data about statistical structure of mean monthly decade mortality for reasons of CVD' in Tbilisi in 2012-2013 are given. As follows from this table the values of M' varies from 61,5 to 125,2; mean value is 82,3; median - 78,2; standard deviation - 16,1; coefficient of variation 19,5 %; confidential interval - 6,4; the relative variation scope is 77,4 %. Coefficient of skewness is 1,1 and coefficient of kurtosis is 0,9. The absolute values of the calculated coefficients of A and K are less than the trebled theoretical value of their standard deviations. Accordingly in general set of function of distribution of M' should be close to normal. The intra-annual changeability of M' in Tbilisi as the M has min. in summer and max. in winter. The non-randomness characteristic of time series of M' in the right upper and lower parts of table 3 are submitted. The value of autocorrelation coefficient with a Lag=1 month is 0,71. This almost into two and one-half of time increases value of standard deviation and accordingly values of confidential interval and coefficient of variation of M' (39,1; 15,6 and 47,5 %) in comparison with calculations for the standard statistics (table 3). The mean value of *variable +background* component of M' is 60,5; the minimal value - 43,6; maximal - 77,3; standard deviation - 12,2. A share of the mean values of the component of *variable+background* from the mean value of real data of M' constitute 73,4%. The mean value of *random* component of M' is 21,9; the maximal -47,9; standard deviation - 10,4. The value of autocorrelation coefficient with a Lag = 1 month is 0,54. This approximately to 84% increases values of standard deviation and coefficient of variation of random component of M' accordingly (19,1 and 87,3%) in comparison with the calculations for the standard statistics (Table 3).

Table 2. Repetition of mean monthly decade mortality from the cardiovascular diseases in Tbilisi to 1 million inhabitants in different months of year on the different levels of mortality (%)

| Month | Low | Lowered | Moderate | Increased | High | Extreme |
|-------------|------|---------|----------|-----------|----------|---------|
| | <75 | >75-95 | >95-115 | >115-135 | >135-155 | >155 |
| January | 0 | 0,64 | 1,92 | 2,56 | 2,56 | 0,64 |
| February | 0 | 0 | 1,92 | 4,49 | 1,92 | 0 |
| March | 0 | 0 | 3,21 | 3,21 | 1,92 | 0 |
| April | 0 | 1,28 | 5,13 | 1,92 | 0 | 0 |
| May | 0 | 1,28 | 4,49 | 2,56 | 0 | 0 |
| June | 0 | 4,49 | 3,85 | 0 | 0 | 0 |
| July | 1,28 | 4,49 | 2,56 | 0 | 0 | 0 |
| August | 1,28 | 5,13 | 1,92 | 0 | 0 | 0 |
| September | 0,64 | 4,49 | 2,56 | 0,64 | 0 | 0 |
| October | 0 | 2,56 | 5,13 | 0,64 | 0 | 0 |
| November | 0 | 1,28 | 3,85 | 3,21 | 0 | 0 |
| December | 0 | 1,92 | 1,92 | 3,85 | 0,64 | 0 |
| Warm period | 3,21 | 21,15 | 20,51 | 5,13 | 0,00 | 0,00 |
| Cold period | 0,00 | 6,41 | 17,95 | 17,95 | 7,05 | 0,64 |
| Year | 3,21 | 27,56 | 38,46 | 23,08 | 7,05 | 0,64 |

Table 3. The statistical structure of mean monthly decade mortality for reasons the CVD' in Tbilisi in 2012-2013

| Parameter | Value | Parameter | Value | Parameter | Value |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------|-------|--------------------------|-------|
| The statistical analysis - (α) $R_a < 0,001$ | | | | | |
| Mean | 82,3 | σ | 16,1 | R with month | -0,63 |
| Min | 61,5 | σ_m | 3,3 | R_k | -0,42 |
| Max | 125,2 | A | 1,1 | R_s | -0,57 |
| Range | 63,8 | K | 0,9 | R_a , Lag 1 | 0,71 |
| Median | 78,2 | Count | 24 | $\sigma(R_a)$ | 39,1 |
| Mode | 90,6 | 95%(+/-) | 6,4 | 95%(+/-, R_a) | 15,6 |
| Range/Mean (%) | 77,4 | C_v , % | 19,5 | $C_v(R_a)$, % | 47,5 |
| Variable + background: $M = 82,35 + 13,78 \cdot \cos(x) + 9,83 \cdot \sin(x)$ | | | | | |
| R^2 | 0,58 | Mean | 60,5 | Range/ Mean (%) | 55,7 |
| (α) R^2 | 0,001 | Min | 43,6 | σ | 12,2 |
| K_{DW} | 0,80 | Max | 77,3 | C_v (%) | 20,2 |
| (α) K_{DW} | <0,01 | Range | 33,7 | Share from real data (%) | 73,4 |
| Random components | | | | | |
| Mean | 21,9 | C_v (%) | 47,7 | $C_v(R_a)$, % | 87,3 |
| Max | 47,9 | R_a , Lag 1 | 0,54 | Range/ Mean (%) | 218,8 |
| σ | 10,4 | $\sigma(R_a)$ | 19,1 | Share from real data (%) | 26,6 |

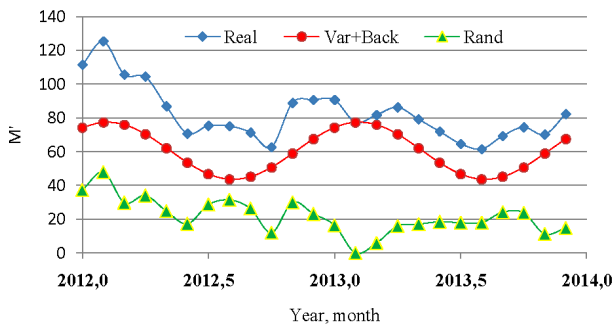


Fig. 3 Changeability of mean monthly decade mortality from the CVD' in Tbilisi into 2012-2013

As it follows from Tables 2 and 3 average annual decade mortality M' in 2012-2013 (82,3) is lower than the values M (106,1) in 1980-1992. However, the general average annual decade mortality for 1 million inhabitants in Tbilisi in 2012-2013 in comparison with 1980-1992 grew by 25,3% (297 and 237 respectively). This can be explained by the imperfection of the statistical information of the last years. Nevertheless, the general nature of the monthly changeability of mortality into both periods of time is sufficiently similar. In particular, variable components of values M and M' are described by similar trigonometric equation. A share of the average values of variable + background components into both periods of time differs little from each other (68,4% and 73,4% respectively into 1980-1992 and 2012-2013). This is the index of that, the contribution of random meteorological and geophysical factors to the changeability of mortality into both periods of time remained approximately identical. If one assumes that the real values M' into 2012-2013 increased proportional to the general mortality (by 25,3%), then during this period of time its value must

compose 133, which in the correspondence with table 2 falls into the range "Increased".

Conclusions. Mean monthly mortality from the cardiovascular diseases in Tbilisi as in other cities of different countries has clearly expressed seasonal behavior, described by trigonometric equation. Together with this in the changeability of mortality besides the air temperature variations of the random components of those depending on the action of different meteorological, social and other factors of irregular or quasi-regular nature play significant role. Subsequently we plan to conduct the analogous analysis of the statistic structure of decade and daily cardiovascular mortality, which will make possible more correct estimations of the contribution of different indicated environmental factors on her changeability with different scales of averaging. The indicated studies have retrospective nature however they will be highly useful for conducting the comparative analysis with the contemporary reasons for the changeability of cardiovascular mortality.

REFERENCES

1. ა. ამირანაშვილი, თ. ბლიაძე, ვ. ჩიხლაძე. ფოტოქიმიური სმოგი თბილისში. მ. ნოდის სახ. გეოფიზიკის ინსტიტუტის შრომები. 2012; 63; 160.
2. Амиранашвили А., Чихладзе Т., Блиадзе В. Современное состояние вопроса о действии фотохимического смога и приземного озона на здоровье человека. Труды института геофизики им. М. Нодия. 2010; 62; 177-188.
3. Кобишева Н., Наровлинский Г. Климатологическая обработка метеорологической информации. Ленинград: Гидрометеиздат: 1978; 294.

4. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Андреева Г.Ф., Молчанова О.В., Федорова Е.Ю. и соавт. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Профилактическая медицина 2012; 6: 76-86.
5. Amiranashvili A., Amiranashvili V., Kartvelishvili L., Nodia Kh., Khurodze T. Influence of air effective temperature and geomagnetic storms on the population of Tbilisi city. Trans. of Georgian Institute of Hydrometeorology 2008; 115: 434-437.
6. Amiranashvili A.G., Chikhladze V.A. Saakashvili N.M., Tabidze M.Sh., Tarkhan-Mouravi I.D. Bioclimatic characteristics of recreational zones – important component of the passport of the health resort – tourist potential of Georgia. Trans. of the Institute of Hydrometeorology at the Georgian Technical University 2011; 117: 89-92.
7. Amiranashvili A.G., Cornélissen G., Amiranashvili V., Gheonjian L., Chikhladze V.A., Gogua R.A., Matiashvili T.G., Paatashvili T., Kopitenko Yu.A., Siegelová J., Дульек J., Halberg F.A. Circannual and circadecennial changes in mortality from cardiovascular causes in Tbilisi, Republic of Georgia (1980-1992). SCRIPTA MEDICA (BRNO) October 2002; 75 (5): 255–260.
8. Amiranashvili A., Danelia R., Mirianashvili K., Nodia Kh., Khazaradze K., Khurodze T., Chikhladze V. On the applicability of the scale of air equivalent-effective temperature in the conditions of Tbilisi city. Trans. of M. Nodia Institute of Geophysics 2010; 62: 216-220.
9. Amiranashvili A., Khurodze T., Shavishvili P., Beriashvili R., Iremashvili I. Dynamics of the mortality of the population of Tbilisi city and its connection with the surface ozone concentration. Journ. of Georgian Geophysical Soc., Iss. (B), Physics of Atmosphere, Ocean and Space Plasma 2013; 16b: 31-38.
10. Analitis A., Katsouyanni K., Biggeri A., Baccini M., Forsberg B., et al. Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project. American Journal of Epidemiology 2008; 168: 1397–1408.
11. Förster E., Rönz B. Methoden der korrelations und regressions analyse. 1983; 304.
12. Gomez-Acebo I., Llorca J., Dierssen T. Cold-related mortality due to cardiovascular diseases, respiratory diseases and cancer: a case-crossover study. Public Health 2013; 127: 252–258.
13. Kirch W., Menne B., Bertollini R. (Eds.). Extreme Weather Events and Public Health Responses. Hardcover 2005; XLVI: 303.
14. Kysely J., Pokorna L., Kyncl J., Kriz B. Excess cardiovascular mortality associated with cold spells in the Czech Republic. BMC public health 2009; 9: 19.
15. Madjid M., Naghavi M., Litovsky S., Casscells S.W. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. Circulation 2003; 108: 2730–2736.
16. Marti-Soler H., Gonseth S., Gubelmann C., Stringhini S., Bovet P., et al. Seasonal variation of overall

and cardiovascular mortality: A study in 19 countries from different geographic locations. PLOS ONE 9(11) 2014; e113500.

17. Marti-Soler H., Gubelmann C., Aeschbacher S., Alves L., Bobak M., et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. Heart 2014; 100: 1517–1523.

SUMMARY

THE MONTHLY VARIATIONS IN MORTALITY FROM THE CARDIOVASCULAR DISEASES IN TBILISI

¹Amiranashvili A., ¹Chargazia Kh.,
¹Chikhladze V., ²Japaridze N., ²Khazaradze K.

¹M. Nodia Institute of Geophysics; ²Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia, Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport, Tbilisi, Georgia

Results of the detailed statistical analysis of the monthly average decade mortality on the reasons for cardiovascular diseases in Tbilisi into 1980-1992 and 2012-2013 are represented. Variable +background and random component of time-series of mortality are determined. A share of the mean values of the component of variable +background from the mean value of real data of mortality constitute 68,4 % in 1980-1992 and 73,4 % in 2012-2013. Variations of the random component and their contribution to the real values of mortality (31,6 % in 1980-1992 and 26,6 % in 2012-2013) besides the air temperature can depend on many others meteorological, geophysical, social and so forth of factors. The scale of the six levels of cardiovascular mortality is proposed. In different months of year the indicated levels of mortality are various.

Keywords: health security, cardiovascular mortality, statistical models of monthly cardiovascular mortality.

РЕЗЮМЕ

МЕСЯЧНЫЕ ВАРИАЦИИ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ТБИЛИСИ

¹Амиранашвили А.Г., ¹Чаргазия Х.З., ¹Чихладзе В.А.,
²Джапаридзе Н.Д., ²Хазарадзе К.Р.

¹Институт геофизики им. М. Нодиа; ²Министерство труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии, Учебный институт физического образования и спорта, Тбилиси, Грузия

Представлены результаты детального статистического анализа среднемесячной декадной смертности по при-

чинам сердечно-сосудистых заболеваний в Тбилиси за 1980-1992 и 2012-2013 гг. Определены переменная+фон и случайная компоненты временных рядов смертности. Доля среднего значения компоненты переменная+фон от средней величины реальных данных о смертности составляет 68,4% в 1980-1992 гг. и 73,4% - в 2012-2013 гг. Изменения случайной компоненты и ее вклада

в реальные значения смертности (31,6% в 1980-1992 гг. и 26,6 % в 2012-2013 гг.) помимо температуры воздуха могут зависеть от многих других метеорологических, геофизических и социальных и факторов. Предложена шкала сердечно-сосудистой смертности, состоящая из шести уровней. В различные месяцы года указанные уровни смертности различные.

რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით სიკვდილიანობის ყოველთვიური ვარიაციები თბილისში

¹ა. ამირანაშვილი, ¹ხ. ჩარგაზია, ¹ვ. ჩიხლაძე, ²ნ. ჯაფარიძე, ²ქ. ხაზარაძე

¹მ. ნოდის გეოფიზიკის ინსტიტუტი; ²საქართველოს შრომის,

ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო;

საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა

და სპორტის სახელმწიფო სასწავლო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ნაშრომში წარმოდგენილია ქ. თბილისში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით საშუალო ყოველ-თვიური სიკვდილიანობის სტატისტიკური ანალიზის შედეგები 1980-1992 და 2012-2013 წლებში. განსაზღვრულია ცვლადი+ფონი და სიკვდილიანობის დროითი რიგის შემთხვევითი კომპონენტები. ცვლადი+ფონი კომპონენტის საშუალო მნიშვნელობის წილი სიკვდილიანობის მაჩვენებელში შეადგენს 68,4% (1980-1992 წწ.) და 73,4% (2012-2013 წწ.); შემთხვევითი კომპონენტის

ცვლილება და მისი წვლილი სიკვდილიანობის რეალურ მნიშვნელობაში - 31,6% (1980-1992 წწ.), 26,6% (2012-2013 წწ.), ჰაერის ტემპერატურის გარდა შეიძლება დამოკიდებული იყოს მრავალ მეტეოროლოგიურ, გეოფიზიკურ, სოციალურ და სხვა ფაქტორზე. შემოთავაზებულია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით სიკვდილიანობის სკალა, რომელიც შედგება ექვსი დონისგან. წელიწადის სხვადასხვა თვისთვის სიკვდილიანობის აღნიშნული დონეები განსხვავებულია.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ПАКЛИТАКСЕЛА ПОСЛЕ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

^{1,2}Самсония М.Д., ³Лесиновская Е.Е., ²Гибрадзе О.Т., ²Канделаки М.А.

¹Фармацевтическая компания – Legion “Provisus” Кутаиси;

²Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, медицинский факультет, департамент фармации, Кутаиси, Грузия; ³НИИ Токсикологии, Санкт–Петербург, Россия

Паклитаксел (препарат - taxol®) интенсивно используется в клинической онкологии для лечения рака молочной железы [4,6,17]. Механизм противоопухолевого действия паклитаксела обусловлен способностью цитостатика стимулировать «сборку» дефектных микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе митоза, что нарушает процесс деления клетки [9,12,16]. Во время химиотерапии, таксол вводят внутривенно и диапазон доз колеблется в пределах 135-350 мг/м². Сам паклитаксел липофилен нерастворим в воде и препарат в качестве солюбилизатора содержит полиоксиэтилированное касторовое масло (Cremophor-

EL), которое часто вызывает осложнения в виде аллергических реакций [6,11,13,18,22]. В связи с этим, в настоящее время применяются меры для создания пероральных (наносомальных) лекарственных форм паклитаксела [18,19,23]. Однако, эффект первого прохождения через печеночный барьер (при приеме лекарственных веществ внутрь) и интенсивная экспрессия в клетках кишечника Р-гликопротеина (Pgp) делают трудно прогнозируемой концентрацию препарата в крови [3,7-10,13].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение биодоступности паклитаксела после сублингвального применения.

Таблица 1. Схема экспериментов

| Группа | Количество животных в группе | Доза паклитаксела | Способ введения |
|--------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| I - контроль | 60 | 10 мг/кг | в/в |
| II | 60 | – | Сублингвально |
| III | 60 | – | per os через зонд |

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 180 белых беспородных мышках-самцах массой тела 25-30 г. Их содержали в условиях вивария на стандартном рационе питания в соответствии с действующими нормами [2]. Животных разделили на 3 группы (таблица 1): лабораторным животным I (контрольной) группы инъекцию таксола вводили в боковую вену хвоста в дозе 10 мг/кг (однократно). Раствор препарата готовили разведением таксола физиологическим раствором натрия хлорида до конечной концентрации паклитаксела 1 мг/мл. Мышам II группы сублингвальную форму паклитаксела вводили в дозе 10 мг/кг (однократно) под язык. Для изготовления сублингвальной формы паклитаксела (в виде субстанции), извлекали дихлорметаном из препарата – таксол (методом жидкость-жидкостной экстракции). Чистоту вещества проверяли по температуре плавления (216-217°C). Сублингвальная форма паклитаксела (СФП), разработанная в лаборатории фармакологических исследований фармацевтической компании – Legion “Provisus”, представляет собой спиртовой раствор паклитаксела (в концентрации 1 мг/мл) с добавлением пенетратора – диметилсульфоксида (ДМСО). В отличие от II группы, животные III группы сублингвальную форму паклитаксела получали перорально (через зонд) в той же дозе (таблица 1).

Во всех группах, пробы крови (на изучение содержания цитостатика) у декапитированных в разные сроки животных, брали на протяжении 10-12 ч (после введения препарата) в дискретные временные интервалы (n=5

для каждого интервала времени). Гепаринизированные образцы крови центрифугировали с охлаждением при 5000 об/мин в течение 5 минут. Плазму собирали и хранили при -20°C до анализа. Количественное содержание паклитаксела и его основных метаболитов (6 α -hydroxypaclitaxel, 3'-p-hydroxypaclitaxel, 6 α ,3'-p-dihydroxypaclitaxel) в крови исследовали методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим детектированием при $\lambda=227$ нм по модифицированной методике Woo JS et al. [22]. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил-метанол-0,02М аммоний-ацетатный буфер pH 5 (AMW; 4:01:05) [5]. Биодоступность определяли путем сравнения концентрации паклитаксела в крови после сублингвального применения и внутривенного введения таксола (как используемая площадь под кривой концентрация – время) [13].

$$F(\%) = \frac{AUC_{\text{sублингвал}}}{AUC_{\text{i.v.}}} \times \left(\frac{d_{\text{i.v.}}}{d_{\text{sублингвал}}} \right) \times 100$$

где F – биодоступность, AUC – площадь под кривой, d – доза паклитаксела.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью двухкамерной математической модели (при внутривенном введении препарата) и методом статистических моментов (после сублингвального применения препарата) [13,15]. При статистической обработке результатов вероятность различий считали достоверной при $p < 0,05$. Средние данные оценивали с помощью t-критерия Стьюдента [2].

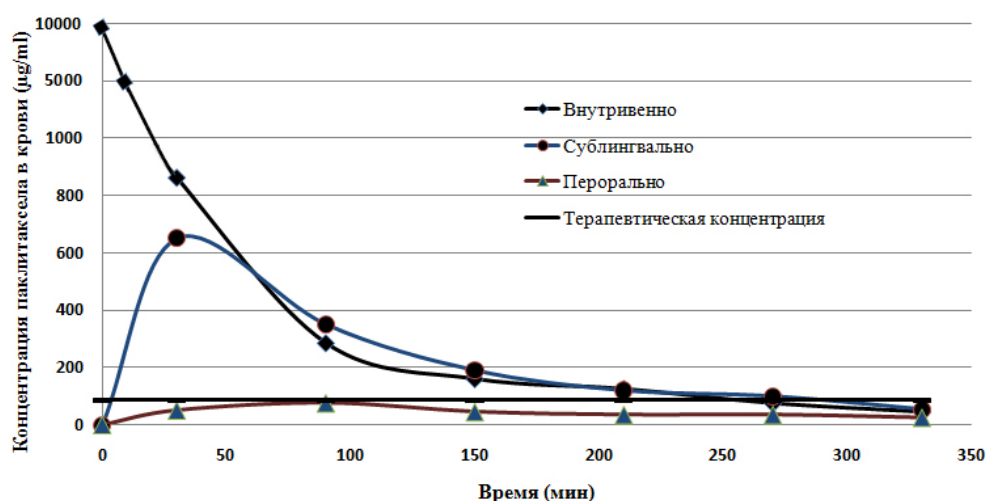


Рис. Изменение концентрации паклитаксела в крови после однократного сублингвального введения в дозе 10 мг/кг

Результаты и их обсуждение. Исследования на мышцах с внутривенным введением таксола (контрольная группа) показали, что кривая зависимости концентрации от времени носит двухфазный характер. Фаза быстрого снижения концентрации паклитаксела (α -фаза) отражает, в основном, процесс распределения. Величина начального объема распределения паклитаксела ($V_d=3,14\pm 0,85$ л/кг) указывала на интенсивное проникновение цитостатика в органы и ткани и о возможности кумуляции, что совпадает с данными литературы [13,14,20-23]. Период полувыведения препарата на терминальном участке фармакокинетической кривой (рис.) составил в среднем $1,06\pm 0,21$ ч.

СФП после применения под язык обеспечивала интенсивное всасывание цитостатика и его максимальное содержание в крови ($C_{max}=615\pm 73$ нг \times мл $^{-1}$) наблюдалось к 30-35 минуте после введения препарата (рис.). Динамика усреднённых значений концентрации паклитаксела в плазме крови после однократного применения (как внутривенного, так и сублингвального) показывает, что через 2 ч после поступления паклитаксела в кровь, профили фармакокинетических кривых идентичны и статистически достоверно не различаются.

Как известно, основными факторами, определяющими биодоступность при сублингвальном применении лекарств, являются растворимость в липидах и проникающая способность фармакологически активного вещества. Согласно биофармацевтической классификационной системе [1], паклитаксел относится к IV классу лекарственных веществ с низкой растворимостью в воде и низкой проницаемостью через мембраны ЖКТ (с учетом эффекта первого прохождения через печеночный барьер при введении лекарственного вещества *per os*). Видимо, в наших исследованиях усиление абсорбции и активный переход липофильного цитостатика в системный кровоток были обусловлены с одной стороны добавлением в лекарственную форму пенетратора – диметилсульфоксида, а с другой – тем, что препарат вводили сублингвально (минуя систему воротной вены). Абсолютная биодоступность СФП составила 42,4% (таблица 2).

Чтобы быть фармакологически активным, концентрация паклитаксела в плазме должна быть выше порогового значения 0,1 мкмоль/л (эквивалентно 85,3 нг/мл) [18,21-23]. Тот факт, что в плазме концентрация паклитаксела оставалась выше порогового значения в течение нескольких часов говорит о том, что СФП может обеспечить приемлемую противоопухолевую (системную) эффективность для различных видов рака.

Сравнение кривых содержания паклитаксела в плазме (рис.) показало, что в отличие от сублингвального применения, пероральное введение СФП создает очень низкую концентрацию цитостатика в крови, несмотря на то, что в состав препарата входит диметилсульфоксид. Даже активация процесса пенетрации не смогла обеспечить минимальную терапевтическую концентрацию цитостатика в крови. Площадь под кривой концентрация – время при пероральном введении СФП составила 360 ± 68 нг \times мл $^{-1}\times$ ч, а биодоступность 7,17% (таблица 2).

Следует отметить, что ключевыми факторами, оказывающими неблагоприятное влияние на процессы абсорбции и биодоступности паклитаксела (при пероральном применении) являются: физико-химические свойства препарата, эффект первого прохождения через печеночный барьер (пресистемная элиминация лекарственных веществ) и интенсивная экспрессия в клетках кишечника Р-гликопротеина. В литературе имеются экспериментальные и клинические данные [10,13,19,22], которые свидетельствуют о быстрой активации молекулярного транспортера Р-гликопротеина - при воздействии на клетки многих ксенобиотиков, применяемых в химиотерапии злокачественных новообразований. При пероральном применении ксенобиотиков, этот транспортер ограничивает всасывание веществ из тонкой кишки и, кроме того, способствует выведению ксенобиотиков из системной циркуляции в просвет кишечника [10,13,19]; в связи с чем, многие цитостатики, являющиеся субстратом Р-гликопротеина, теряют свою клиническую значимость [10,23]. Поэтому, с целью преодоления этого барьера увеличивают дозы лекарственных препаратов, что в значительной степени приводит к усугублению побочных эффектов

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры паклитаксела после однократного применения в дозе 10 мг/кг

| Группа | Паклитаксел (доза и способ введения) | AUC (нг \times мл $^{-1}\times$ ч) | F (%) | C _{max} (нг \times мл $^{-1}$) | Cl (л \times ч $^{-1}\times$ кг $^{-1}$) | T _{1/2} (ч) |
|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|
| I - контроль | 10 мг/кг (в/в) | 5020 \pm 253 | 100 | – | 1,99 \pm 0,7 | 1,09 \pm 0,32 |
| II | 10 мг/кг (сублингвально) | 2128 \pm 241* | 42.39 \pm 4.3* | 615 \pm 73 | – | 1,31 \pm 0,16 |
| III | 10 мг/кг (<i>per os</i>) | 360 \pm 68* | 7.17 \pm 2.2* | 78 \pm 12 | – | 1,54 \pm 0,22 |

примечание: * - отличия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$)

со стороны различных органов и систем, или используют цитостатик в комбинации с ингибиторами Р-гликопротеина (в основном, с кетоконазолом, циклоспорином А).

Однако, с учетом результатов определения содержания паклитаксела в крови (после сублингвального применения) можно предположить, что степень экспрессии Р-гликопротеина в слизистой оболочке ротовой полости ниже, чем в слизистой оболочке кишечника, что и оказывает благоприятное влияние на процесс абсорбции. Кроме того, лекарственное вещество при сублингвальном применении не проходит печеночный барьер до проникновения в системный кровоток и соответственно, биодоступность значительно повышается.

Таким образом, на основе полученных данных показано, что сублингвальное введение паклитаксела с пенетратором – диметилсульфоксидом обеспечивает терапевтическую концентрацию цитостатика в крови и если учесть, что фармакологический эффект препарата в конечном счете определяется концентрацией циркулирующего в крови действующего вещества, то сублингвальное использование паклитаксела (особенно наносомальных форм) может оказать системное воздействие на опухолевый процесс. Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего доклинического изучения сублингвальной формы паклитаксела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раменская Г.В., Шохин И.Е. и др. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS). Биомедицина 2011; 2(1): 50-57.
2. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005: 320-325.
3. Bardelmeijer H.A., Beijnen J.H., Brouwer K.R., et al., Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein, Clin. Cancer Res. 2000; 6: 4416-442.
4. Carbognin L., Sperduti I., Nortilli R. et al., Balancing activity and tolerability of neoadjuvant paclitaxel- and docetaxel-based chemotherapy for HER2-positive early stage breast cancer: Sensitivity analysis of randomized trials. Cancer Treatment Reviews 2015; 41:262–270.
5. Choudhury H., Gorain B., Karmakar S. et al. Development and Validation of RP-HPLC Method: Scope of Application in the Determination of Oil Solubility of Paclitaxel. J Chromatogr Sci. 2014; 52 (1): 68-74.
6. Conlin AK, Seidman AD, Bach A. et al. Phase II trial of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2010; 10(4):281-7.
7. Evita van de Steeg, Anita van Esch, Els Wagenaar et al. High Impact of Oatp1a/1b Transporters on In Vivo Disposition of the hydrophobic anticancer drug paclitaxel. Clin. Cancer Res. 2011; 17(2): 294-301.
8. Evita van de Steeg, Anita van Esch, Els Wagenaar et al. Influence of Human OATP1B1, OATP1B3, and OATP1A2 on the Pharmacokinetics of Methotrexate and Paclitaxel in Humanized Transgenic Mice. Clin. Cancer Res. 2013; 19(4):821-832.
9. Fonseca C., Simoes S., and Gaspar R., Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity, J Control Release 2002; 383: 273-286.
10. Gallo J.M., S. Li, P. Guo, K. Reed, et. al, The effect of P-glycoprotein on paclitaxel brain and brain tumor distribution in mice. Cancer Res. 2003; 63(16): 5114-5117.
11. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. Eur J Cancer 2001;37:1590-8.
12. Hamaguchi T., Matsumura Y., Suzuki M., et. al., NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. Br. J Cancer 2005; 92: 1240-1246.
13. Heleen A. Bardelmeijer, Jos H. Heleen A. Bardelmeijer, Jos H. et al. Increased Oral Bioavailability of Paclitaxel by GF120918 in Mice through Selective Modulation of P-glycoprotein. Clinical Cancer Research 2000;6:4416–21.
14. Huizing M.T., Sparreboom A., Rosing H., van Tellingen O., Pinedo H.M., Beijnen J.H. Quantification of paclitaxel metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr. B. Biomed. Appl. 1995; 674: 261-268.
15. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. J Pharmacokinet Biopharm. 1978; 6(6):547–558.
16. Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by Taxol at low concentration. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:9552–6.
17. Kaufmann M., Minckwitz G., Mamounas E.P. et al, Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2012; 19:1508–1516.
18. Kimura Y., Aoki J., Kohno M., et. al., P-glycoprotein inhibition by the multidrug resistance-reversing agent MS-209 enhances bioavailability and antitumor efficacy of orally administered paclitaxel. Cancer Chemother. Pharmacol. 2002; 49: 322-328.
19. Malingré MM, Beijnen JH, Rosing H et al. A phase I and pharmacokinetic study of bi-daily dosing of oral paclitaxel in combination with cyclosporin A. Cancer Chemother Pharmacol. 2001; 47:347–354.
20. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ, Beijnen JH. Determination of paclitaxel and metabolites in mouse plasma, tissues, urine and faeces by semi-automated

reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1995; 664: 383–91.

21. Nyman D.W., Campbell K.J., Hersh E., et. al., Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies. *J Clin. Oncol.* 2005; 23: 7785-7793.

22. Van Asperen J., van Tellingen O., van der Valk M.A., Rozenhart M., Beijnen J.H. Enhanced oral absorption and decreased elimination of paclitaxel in mice cotreated with cyclosporin A. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4: 2293-2297.

23. Woo JS, Lee CH, Shim CK, Hwang SJ. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel by coadministration of the P-glycoprotein inhibitor KR30031. *Pharm Res.* 2003;20:24-30.

SUMMARY

STUDY OF BIOAVAILABILITY OF PACLITAXEL AFTER SUBLINGUAL ADMINISTRATION

^{1,2}Samsonia M., ³Lesiovskaja E., ²Ghibradze O., ²Kandelaki M.

¹Pharmaceutical Company – Legion “Provisus”, Kutaisi; ²A. Tsereteli Kutaisi State University, Department of Pharmacy, Kutaisi, Georgia; ³Institute of Toxicology, St.-Petersburg, Russia

The bioavailability of sublingual form of paclitaxel, developed in the pharmacology laboratory of pharmaceutical company - Legion “Provisus” is studied. Sublingual form of paclitaxel is an alcoholic solution of paclitaxel (1 mg/ml) with penetrator - dimethyl sulfoxide (DMSO) addition.

Experiments were performed on 180 white mongrel male mice each of 25-30 g. The animals were divided into three groups. The first group served for control. 10 mg/kg of taxol was injected (once) in the lateral tail vein of the first group animals. A solution was prepared by diluting taxol with physiological sodium chloride solution until to a final concentration of paclitaxel to 1 mg/ml. The dose of 10 mg/kg (single dose) was applied under the tongue of the second group animals. Paclitaxel (substance) was extracted with dichloromethane - Taxol (by liquid-liquid extraction) for the manufacturing of a sublingual form. Unlike the second group, the third group animals took the same dose of sublingual form of paclitaxel orally (by gavage).

The concentration of paclitaxel in plasma was studied by reversed-phase HPLC with spectrophotometric detection at $\lambda=227$ nm by Woo JS et al. (2003) method. Bioavailability was determined by comparing the concentration of paclitaxel in blood after sublingual and intravenous use of Taxol (as an area under the curve of concentration versus time).

It is established that the bioavailability of sublingual forms

of paclitaxel was 42.4%, $C_{max}=615\pm 73$ ng \times ml⁻¹ and $t_{max}=30-35$ min. The value of the initial volume of distribution of paclitaxel ($V_d=3,14\pm 0,85$ l \times kg⁻¹) also shows its intensive penetration to the organs and tissues. The half-life of the drug on the terminal segment of concentration-time curve was averaged 1,06 \pm 0,21 h.

The results create the preconditions for further preclinical study of sublingual form of paclitaxel, as the bioavailability of paclitaxel after sublingual application allows to have a systemic effect on the tumor process.

Keywords: bioavailability, sublingual form of paclitaxel, penetrator - dimethyl sulfoxide (DMSO), reversed-phase HPLC, pharmacokinetic profiling of paclitaxel, P-glycoprotein.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ПАКЛИТАКСЕЛА ПОСЛЕ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

^{1,2}Самсония М.Д., ³Лесиовская Е.Е., ²Гибрадзе О.Т., ²Канделаки М.А.

¹Фармацевтическая компания – Legion “Provisus”, Кутаиси; ²Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, медицинский факультет, департамент фармации, Кутаиси, Грузия; ³НИИ Токсикологии, Санкт-Петербург, Россия

Изучена биодоступность сублингвальной формы паклитаксела, разработанной в лаборатории фармакологических исследований фармацевтической компании – Legion “Provisus”. Сублингвальная форма паклитаксела представляет собой спиртовой раствор паклитаксела (в концентрации 1 мг/мл) с добавлением пенетратора – диметилсульфоксида (ДМСО). Эксперименты были выполнены на 180 белых беспородных мышках–самцах, массой тела 25-30 г. Животных разделили на 3 группы: лабораторным животным I (контрольной) группы, инъекцию таксола осуществляли в боковую вену хвоста в дозе 10 мг/кг (однократно). Раствор препарата готовили разведением таксола физиологическим раствором натрия хлорида до конечной концентрации паклитаксела 1 мг/мл. Мышам II группы сублингвальную форму паклитаксела вводили в дозе 10 мг/кг (однократно) под язык. Паклитаксел (в виде субстанции) для изготовления сублингвальной формы, извлекали дихлорметаном из препарата – таксол (методом жидкость–жидкостной экстракции). В отличие от II группы, животные III группы сублингвальную форму паклитаксела получали перорально (через зонд) в той же дозе. Концентрацию паклитаксела в плазме исследовали (на протяжении 10-12 часов) методом обращено-фазовой ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием при

$\lambda=227$ ნმ по методике Woo JS et al. (2003). Биодоступность определяли путем сравнения концентрации паклитаксела в крови после сублингвального применения и внутривенного введения таксола (как площадь под кривой концентрация – время). Установлено, что биодоступность сублингвальной формы паклитаксела составила 42,4%, $C_{max}=615\pm 73$ нг \times мл $^{-1}$, $t_{max}=30-35$ мин. Величина начального объема распределения паклитаксела ($Vd=3,14\pm 0,85$ л/кг) также свидетельствовала об интенсивном проникновении его в органы и ткани. Концентрация паклитаксела в плазме была выше порогового значения. Период полувыведения препарата на терминальном участке фармакокинетической кривой составил, в среднем, $1,06\pm 0,21$ ч. Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего доклинического изучения сублингвальной формы паклитаксела, так как биодоступность паклитаксела после сублингвального применения позволяет оказать системное воздействие на опухолевый процесс.

რეზიუმე

პაკლიტაქსელის ბიოშელწვეადობის შესწავლა სუბლინგვურად მიღების შემდეგ

¹მ. სამსონია, ³ე. ლესიოვსკაია, ²ო. ღობრაძე,
²მ. კანდელაკი

¹ფარმაცევტული კომპანია – Legion “Provisus”, ქუთაისი; ²აკაკი წერეთლის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი, საქართველო; ³ტოქსიკოლოგიის სამეცნიერო – კვლევითი ინსტიტუტი, სანკტ-პეტერბურგი, რუსეთი

შესწავლილია ფარმაცევტული კომპანიის – Legion “Provisus”-ის მიერ შემუშავებული პაკლიტაქსელის სუბლინგვური ფორმის ბიოშელწვეადობა. პაკლიტაქსელის სუბლინგვური ფორმა წარმოადგენს ციტოსტატიკის სპირტ-ხსნარს, კონცენტრაციით 1 მგ/მლ, რომელსაც დამატებული აქვს პენეტრატორი – დიმეთილსულფოქსიდი. პაკლიტაქსელი (სუბლინგვური ფორმის დასამზადებლად) იზოლირებული იქნა პრეპარატ ტაქსოლისგან

დიქლორმეთანის მეშვეობით (სითხე – სითხოვანი ექსტრაქციის მეთოდით). ექსპერიმენტი ჩატარდა 180 თეთრ უჯიშო მამრ-თაგებზე (სხეულის მასა - 25-30 გ). ცხოველები დაიყო 3 ჯგუფად. ლაბორატორიულ ცხოველებს I ჯგუფიდან (საკონტროლო ჯგუფი) ტაქსოლის ინიექცია გაუკეთდათ კუდის ვენაში, დოზით 10 მგ/კგ (ერთჯერადად). საინიექციო პრეპარატის ხსნარი მიღებული იქნა ტაქსოლის ფიზიოლოგიური ხსნარით განზავების შედეგად პაკლიტაქსელის საბოლოო კონცენტრაციამდე 1 მგ/მლ. II ჯგუფის თაგებში პაკლიტაქსელის სუბლინგვალური ფორმა შეიყვანებოდა ენის ქვეშ, დოზით 10 მგ/კგ (ერთჯერადად), ხოლო III ჯგუფის ცხოველებში კი – პერორალურად, ზონდის მეშვეობით, იმავე დოზით.

სისხლის პლაზმაში პაკლიტაქსელის კონცენტრაციას განისაზღვრა მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიის გამოყენებით - Woo JS-ის მეთოდით (სპექტროფოტომეტრული დეტექტირებით – $\lambda=227$ ნმ). ბიოშელწვეადობის განსაზღვრისას ვითვალისწინებდით სისხლში პაკლიტაქსელის კონცენტრაციის ცვლილებას დროის ერთეულში, ციტოსტატიკის სუბლინგვალურად და ინტრავენურად გამოყენების შემდეგ (ფართობი ფარმაკოკინეტიკური მრუდის – «კონცენტრაცია - დრო» ქვეშ).

კვლევის შედეგად, დადგენილია, რომ პაკლიტაქსელის სუბლინგვური ფორმის ბიოშელწვეადობა შეადგენს 42,4%, $C_{max}=615\pm 73$ ნგ \times მლ $^{-1}$, ხოლო $t_{max}=30-35$ წთ. ციტოსტატიკის განაწილების მოცულობის მაჩვენებელი ($Vd=3,14\pm 0,85$ ლ/კგ) კი მოწმობს მის ინტენსიურ გადასვლაზე ორგანოებსა და ქსოვილებში. პრეპარატის ნახევრადგამოყოფის პერიოდმა, ფარმაკოკინეტიკური მრუდის ტერმინალურ მონაკვეთზე, შეადგინა, საშუალოდ, $1,06\pm 0,21$ სთ. მიღებული შედეგები ქმნის წინაპირობებს პაკლიტაქსელის შემდგომი პრეკლინიკური შესწავლისათვის, რადგან ამ სამკურნალო ნივთიერების ბიოშელწვეადობა, სუბლინგვურად მიღების შემდეგ, შესაძლებელს ხდის სისტემურ მოქმედებას სიმსივნურ პროცესზე.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В АДЕНОМАХ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Гвамичава Т.А., Мачавариани Т.Г., Гачечиладзе И.А., Гогиашвили Л.Е.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили,
Институт морфологии им. А. Н. Нативили, Тбилиси, Грузия*

В настоящее время, по данным ВОЗ, установлено увеличение заболеваемости раком толстой кишки во всех экономически развитых странах [1,10,17]. Рак этой локализации выходит на третье место среди злокачественных новообразований других органов. Оптимальная онкологическая помощь основана на выявлении групп с высоким онкологическим риском, систематическом наблюдении за течением опухолевых изменений, и их излечением, тем более, что последнее десятилетие, в целом, характеризуется повышением интереса к предраковым заболеваниям различных локализаций [7,8,12,18].

Опухоль рассматривается как целостная система, где паренхима и строма находятся в тесном биологическом единстве. Установление морфо-функциональных основ коррелятивных взаимоотношений структур эпителиального и соединительнотканного генеза в новообразованиях имеет большое значение для определения биологической сути бластоматозного роста. При опухолевом росте в стенке толстого кишечника происходит комплекс значительных сдвигов, которые тестируются как структурно- функциональная перестройка, затрагивающая не только паренхиму, но и строму опухолей. Несмотря на большое количество исследований [3,9,11,13], отсутствуют конкретные данные о взаимоотношении и взаимодействии эпителиальных и соединительнотканых структур в предраковых очагах. Вместе с тем, необходимость комплексного изучения дисплазии с учетом их роли в сложной цепи опухолевого роста диктуется как с научной, так и с практической точки зрения.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение факторов риска среди различных предопухолевых изменений толстой кишки, а также выявление участков озлокачествления в них.

Материал и методы. Исследования проводили на операционном материале (35 наблюдений тубулярных аденом и 6 наблюдений внутрислизистых новообразований - микроаденом толстой кишки). Наряду с классическими морфологическими методами (гематоксилин и эозин), которые остаются базисными и востребованными по настоящее время, материал изучался электронно-радиоавтографическими, иммуноцитохимическими и электронно-гистохимическими методами исследования. Для электронной радиоавтографии кусочки ткани

помещали во флаконы, содержащие 5 мл. среды №199 с 10% бычьей сывороткой, в последующем, во флаконы вносили радиоактивные изотопы и инкубировали в термостате при 38°, в течение 90 мин. Инкубацию проводили отдельно с 2 видами предшественников: 1) 3Н- тимидин - удельная активность (у.а.) 22 Ки/мМ в дозе 10 мкКи/мл. 2) 3Н-уридин - у.а. 24 Ки /мМ в дозе 100 мкКи/мл. Изотоп 3Н-тимидина, включаясь во вновь синтезирующую ДНК, позволяет выявить клетки, способные к делению. По инкубации с 3Н-уридином, который включается во вновь синтезирующие РНК, можно судить о степени суммарного образования различных типов РНК, и, следовательно, оценить скорость дифференцировки и потенциальную возможность клетки к осуществлению специфической функции. Электронно-гистохимически определялась локализация и активность АТФ-азы по Г. Гейеру (1974) [4]. Для иммуноцитохимических реакций использовали криостатные срезы толщиной 6-7 мкм. Срезы фиксировали 3-4 мин. в ацетоне, высушивали и помещали в забуферированный физиологический раствор. Затем на препараты наносили моноклональные антилимфоцитарные антитела CD -3, CD-4, CD-5 для выявления Т-общих, Т-хелперов, Т-супрессоров, соответственно, а также моноклональные антитела для выявления В-лимфоцитов. Часть серийных срезов окрашивали гематоксилином и эозином. Для суправитальной окраски на отсепарированную слизистую оболочку кишки наносили 0,5-1% раствор метиленового синего на 10-20 сек. Указанный способ позволяет по интенсивности окраски, изменению формы и размеров крипт диагностировать внутрислизистые новообразования. Таким образом, использованные методы востребованы для выявления биологических процессов в клетках, а также для активного маркирования участков дисплазии.

Предметом прицельного исследования являются новообразования толстой кишки, а именно, тубулярные аденомы с тяжелой дисплазией, определяемые как крупные полипы с резко выраженными признаками дезорганизации тканевой архитектоники и нарушения клеточной дифференцировки [7,8,12,18,19]. Появляются участки, состоящие из беспорядочно расположенных, преимущественно крупных железистых трубок различной формы. Отмечается тесное расположение и выраженная тенденция к слиянию желез в один фокус (рис.1а). Эпителий в участках пролиферации утолщен, клетки расположены многослойно. Здесь четко наблюдается расширение зоны пролиферации,

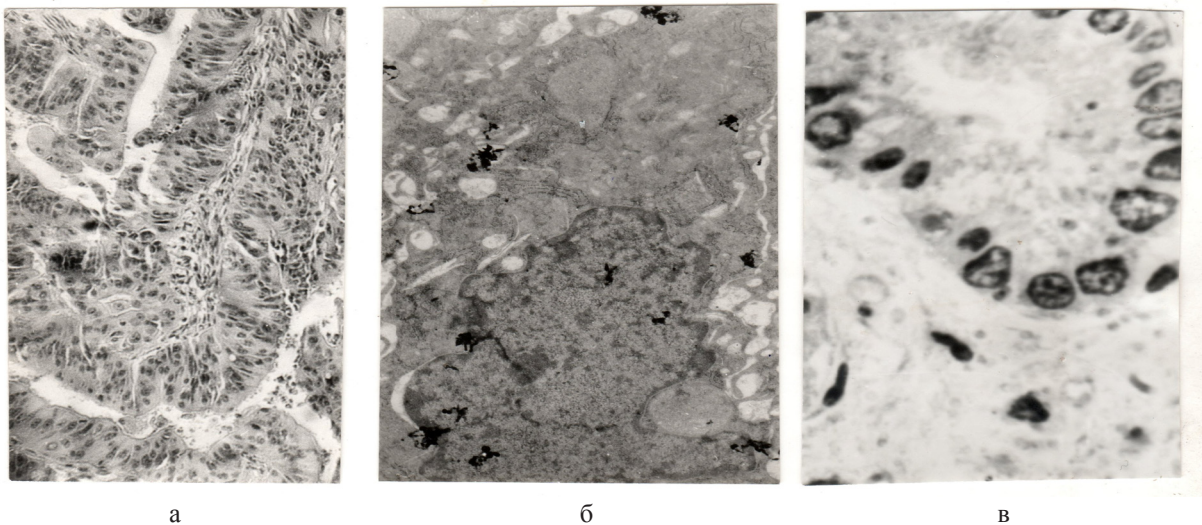


Рис. 1. Аденома толстой кишки: а) тяжелая дисплазия, окраска гематоксилин-эозином, X40; б) эпителиальные клетки, меченные 3H-тимидином, электронная радиоавтография. X1000; в) участок интраэпителиальной неоплазии толстой кишки. Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим, X 150

т.е. пролиферация затрагивает не только отдельные участки аденом, но проявляется также по всему периметру указанных новообразований. Это подтверждается результатами реакций на 3H-тимидин. Наличие тимидиновой метки в ядрах цилиндрических клеток (рис.1.б), с одновременным снижением интенсивности метки на РНК является показателем сравнительно низкой степени функциональной зрелости клеток. Данное предположение подтверждается результатами электронно-гистохимических исследований. Так, отмечается уменьшение активности АТФ-азы в мембранных структурах цилиндрических клеток и, напротив, увеличение ее в нуклеолемме. Учитывая кардинальное значение плазмолеммы в клеточной регуляции, следует подчеркнуть, что обнаруженные сдвиги, безусловно, указывают на иную структурно-функциональную организацию в пролиферирующих клетках.

Основным морфологическим признаком дисплазии в изучаемых новообразованиях, наряду с многослойностью эпителия, является снижение секретобразования (рис 1а). Бокаловидные клетки по своим структурным особенностям являются весьма лабильными клеточными элементами. В зонах с тяжелой дисплазией встречаются единичные бокаловидные клетки с небольшим количеством секреторных гранул. Между тем, уменьшение, а в некоторых случаях полное отсутствие секреторной деятельности делает участки с дисплазией сравнительно малоустойчивыми в условиях непосредственного контакта с внешними факторами [2,5]. Можно предположить, что отсутствие секреции в бокаловидных клетках в определенной степени компенсируется активацией метаболизма в диспластических клетках, что сопровождается потреблением большого количества субстрата, и приводит к расширению связей с подлежащей соединительной тканью [1,12]. Этим, по-видимому, и объясняется резкое

разрастание железистых образований, приводящее к значительному увеличению их числа. Очевидно, что особенность данной генерации эпителия, прежде всего, состоит в том, что развитие ее направлено лишь для удовлетворения потребностей интенсивного обмена со слабым проявлением деятельности, свойственной органу. В этом и заключается сущность диспластической ткани [2,3,14].

Таким образом, в стенке толстого кишечника в зонах с тяжелой дисплазией нами выявлены следующие процессы: 1) нарушение уровня цитодифференцировки, размножение меченных 3H-тимидином низко дифференцированных клеток, 2) значительное уменьшение, местами полное исчезновение бокаловидных клеток, снижение функциональной активности опухолевых клеток в направлении белкового синтеза, 3) уменьшение и извращение активности АТФ-азы. Указанное ведет к нарушению всасывающей и секреторной функции энтероцитов.

Результаты исследований показывают, что тубулярные аденомы толстой кишки не являются раковыми образованиями, в них не обнаруживается инвазия клеток сквозь базальную мембрану, целостность которой здесь сохранена. Однако, на фоне аденом удается обнаружить признаки озлокачествления с образованием интраэпителиальной неоплазии (рис.1в). Для интраэпителиального рака характерно изменение тканевой интеграции клеток. Они теряют полярное расположение, становятся аполярными. Между тем, следует отметить, что форма большинства клеток, находящихся в составе дифференцированных специализированных тканей, подчиняющихся внутритканевым и межклеточным взаимодействиям, представляется надежным признаком, позволяющим их идентифицировать; форма

клеток является результатом цитодифференцировки [5]. Следовательно, изменение формы и полярности клеток связаны с нарушением внутри- и межклеточных взаимодействий и может служить одним из показателей уровня их дифференциации. В исследуемом материале клетки принимают округлую форму (рис. 1в), ядра перемещаются в центральную часть цитоплазмы, нередко ось ядра располагается параллельно базальной мембране; наблюдаются ядерный полиморфизм и патологические митозы, здесь же выявляется интенсивное включение метки на ДНК. С другой стороны, в этих же клетках специфическая функция выражена крайне слабо, либо вовсе отсутствует. Указанные изменения дают возможность четко дифференцировать зоны малигнизации от доброкачественных поражений слизистой толстой кишки.

Изучение стромы тубулярных аденом показало, что она характеризуется значительной неоднородностью клеточного состава, хотя основным клеточным элементом являются фибробласты [3,13,15,20,21]. Ультраструктура фибробластов различается по степени зрелости и функциональной активности. В аденомах происходит количественное перераспределение взаимосвязанных типов фибробластов, а именно, увеличивается количество малодифференцированных клеточных форм (рис. 2а). Наличие тимидиновой метки подтверждает их способность к пролиферации. Следовательно, новообразование фибробластов происходит за счет способных к пролиферации клеток и их предшественников.

Нарушение процесса созревания и сдвиг соотношения фибробластов по степени зрелости в строме изучаемых новообразований ведет к нарушению фибриллогенеза. Морфологическим подтверждением данного положения является наличие в строме аденом неоднородных, тонких коллагеновых фибрилл, среди которых встречаются грубые волокнистые структуры. В строме тубулярных аденом отмечается значительная лимфоцитарная инфильтрация. Число лимфоцитов возрастает по мере нарастания степени дисплазии, достигая максимума в аденомах с тяжелой степенью дисплазии [3,9,13]. Характер иммунного ответа в аденомах также коррелирует со степенью дисплазии. Так, в участках с тяжелой дисплазией, несмотря на значительно выраженную лимфоидную инфильтрацию в этих зонах, происходят качественные сдвиги в популяциях и субпопуляциях лимфоцитов, а именно, уменьшается соотношение В-лимфоцитов и плазматических клеток; эффекторы клеточного иммунитета представлены, в основном, Т-супрессорами (рис.2б), которые ответственны за торможение иммунного ответа. Характер кровоснабжения тубулярных аденом зависит от уровня дисплазии [11,13,16,21]. В аденомах с тяжелой степенью дисплазии, особенно, вблизи железистых структур, наблюдается некоторое усиление васкуляризации, в основном, за счет расширения сосудистых просветов. Капилляры расширены и переполнены кровью. Местами отмечаются периваскулярный отек и плазморрагия. Наряду с вышеописанными особенностями, наблюдается как

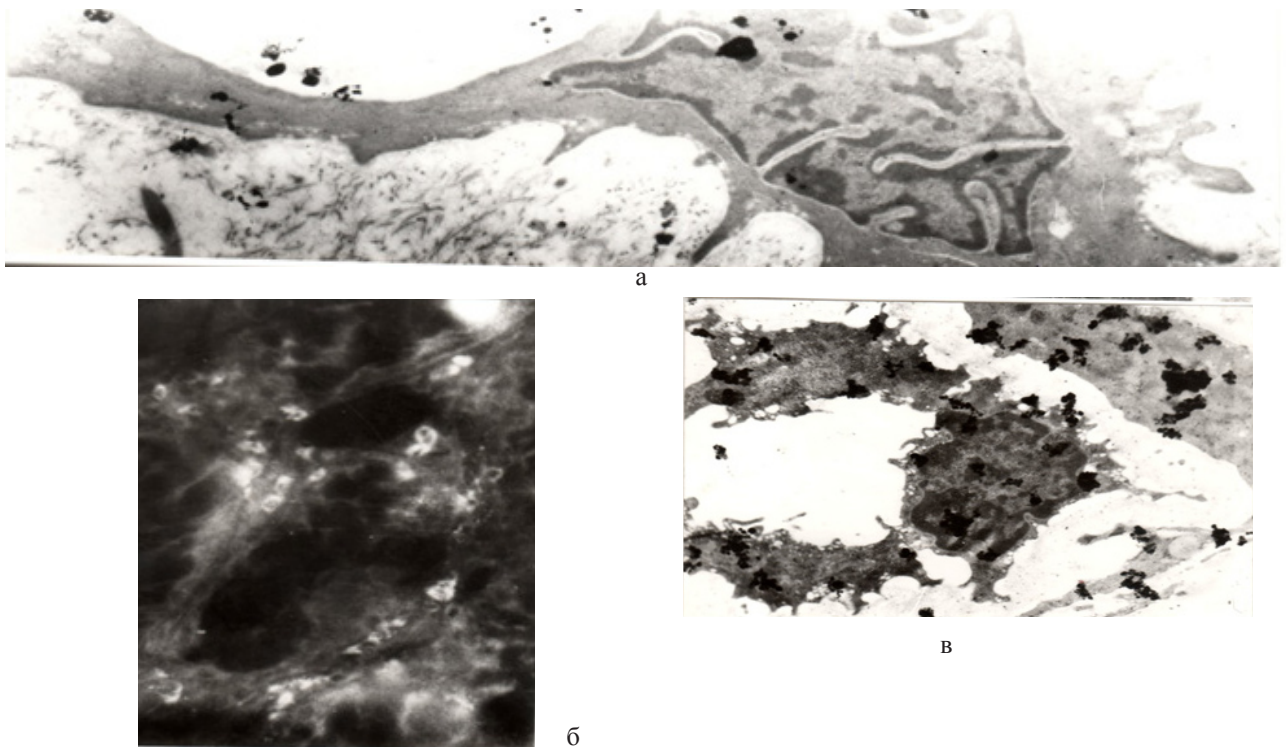


Рис. 2. Строма аденомы толстой кишки: а) включение 3H-тимидина в незрелые формы фибробластов, электронная радиоавтография, X 6000; б) Т-супрессоры в строме аденом толстой кишки, иммуноцитохимическая реакция, X 240; в) ядра эндотелиальных клеток капилляров, меченные 3H-тимидином, электронная радиоавтография, X1500

пролиферация эндотелиальных клеток, так и слушивание эндотелиальной выстилки в отдельных сосудах, а также разрастание периваскулярной соединительной ткани с образованием «муфт», нередко - лимфоидная инфильтрация с примесью плазматических клеток и клеток гистиоцитарного ряда. В отдельных участках отмечается запустевание сосудов. Весьма интенсивное новообразование капилляров происходит вблизи железистых структур с резкой пролиферацией эпителия. Следовательно, чем интенсивнее происходит пролиферация эпителия и разрастание железистых структур, тем больше изменен характер сосудистого рисунка. По данным электронной радиоавтографии, в части эндотелиоцитов обнаруживается интенсивное включение 3Н-тимидина (рис.2.в), что подтверждает их способность к пролиферации. Кроме того, эндотелиальные клетки в сосудах аденом интенсивно синтезируют РНК, т.е. обладают высоким уровнем обмена, причем, указанные особенности тем более выражены, чем выше степень дисплазии в изучаемых новообразованиях.

В последние годы в литературе появились сведения о наличии в толстом кишечнике внутрислизистых новообразований – микроаденом, располагающихся на различном расстоянии от первичного ракового узелка. По мнению авторов [2,6,14], микроаденомы характеризуются определенным уровнем дисплазии и могут являться зачатками будущих более крупных аденом, в последствии, даже рака. Результаты комплексных исследований позволяют заключить, что в паренхиме и строме микроаденом происходят значительные сдвиги, суть которых отражает принципиальное сходство с таковыми в аденомах. Полученные данные, в целом, показывают, что в тубулярных аденомах и микроаденомах происходят схожие биологические процессы, которые целесообразно обозначить как структурно-функциональную перестройку, которая напрямую зависит от степени дисплазии и достигает своего максимума в участках с тяжелой дисплазией. Данный факт позволяет отнести к группе риска такие тубулярные аденомы, в которых на фоне тяжелой дисплазии нередко обнаруживаются участки озлокачествления с образованием интраэпителиальной неоплазии. Считаем, что инвазивный рост малигнизированных клеток возможен тогда, когда в строме разветвляются благоприятные для опухолевой прогрессии условия, активизирующие миграцию и рост опухолевых элементов. Особенно значимым, на наш взгляд, является обнаружение в некоторых микроаденомах участков с тяжелой дисплазией. Последнее имеет принципиальное значение в виду того, что при удалении аденом, а также при проведении щадящих операций по поводу рака, из микроаденом весьма возможно развитие рецидива как аденоматозного, так и ракового. Микроаденомы со значительной дисплазией, характеризующиеся быстротой роста, могут инициировать развитие рака, минуя стадию полипа, что дает повод рассматривать такие случаи как рак de novo.

Таким образом, суммируя сказанное выше, можно заключить, что патологический процесс в толстом кишечнике, имеющий отношение к онкологии, должен изучаться в комплексе, а именно, наряду с паренхимой, необходимо анализировать структуры соединительной ткани (stroma опухоли). Проведенное исследование выявило значение стромальных субстанций в развитии и росте новообразований, начиная с самых ранних изменений вплоть до развития рака. Исходя из изложенного, высвечивание роли паренхиматозно-стромальной корреляции в предраковых разрастаниях и участках интраэпителиальной неоплазии, должно поднять на новую ступень вопросы профилактики и лечения онкопатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалянц Д.А. Метастазы и рецидивы колоректального рака, статистика, диагностика, лечение. Авт. дисс... канд. мед. наук. Ростов на Дону: 2011; 137.
2. Гвамичава Т.А., Гачечиладзе И.А., Мачавариани Т.Г. Морфологическая характеристика доброкачественных опухолей толстой кишки. Экспериментальная и клиническая медицина 2014; 4: 91-99.
3. Гвамичава Т.А., Гачечиладзе И.А., Мачавариани Т.Г., Гогишвили Л.Е. Морфологическая характеристика стромальных лимфоцитов и фибробластов в раке толстой кишки и молочной железы. Georgian Medical News 2012; 12(213): 62-66.
4. Гейер Г. Электронная гистохимия. М.: 1974; 488.
5. Швенбергер И.Л. Рак и дифференцировка клетки. Л.: 1976; 160.
6. Archer M.C., Bruce W.R., Chan C.C et al. Aberrant crypt foci and microadenomas as markers for colon cancer. Environ Health Perspect. 1992; 98: 195-197.
7. Bashar J., Qumseya M.P., Susan M.D., Michel B., Wallace M.P. The Effect of Polyp Location and Patient Gender of the Presence of Dysplasia in Colonic Polyps, Clinical and Translational Gastroenterology 2012; 3-7.
8. Broughton T., Sington J., Beales I. Statin use is associated with a reduced incidence of colorectal adenomatous polyps. Int. Colorectal Dis. 2013; 28(4): 469-76.
9. Conti J., Gareth T. The role of tumor stroma in colorectal cancer invasion and metastasis. Cancer 2011; 3: 2160-216.
10. Innos K., Soplepman J., Suuroja T. et al. Survival for colon and rectal cancer in Estonia: role of staging and treatment. Acta Oncol. 2012; 51(4): 521-7.
11. Federico A., Esposito P., Gravina A.G., Martonelli L. et al. Colonic Angiodysplasia with Adenomatous Epithelial Foci. J. Gastrointestinal. Liver Dis. 2011; 20(4): 347.
12. Giordano G., Febbraro A., Venditti M. et al. Targeting angiogenesis and tumor microenvironment in metastatic colorectal cancer: role of aflibercept. Gastroenterologic Res Pract. 2014; 10: 1-13.
13. Kucerova L., Matuskova M., Cuvinava K. et al. Tumor cell behaviour modulation by mesenchymal stroma cells. Molecular Cancer 2010; 9: 129-32.

14. Lazarova D, Lee A, Wong T. et al. Modulation of Wnt Activity and cell Physiology by Butyrate in LT 97. Microadenoma Cells, J. Cancer 2014; 5(3): 203-213.
15. Muller L- Stromal fibroblast. Am. Assoc. Cancer Res. Educ. Book 2010; 1: 85-89.
16. Pan Q., Pan N., Lou H. et al. Inhibition of the angiogenesis and growth of Aoin in human colorectal cancer in vitro and in vivo. Cancer Cell International. 2013; 13: 69-75.
17. Shussman N., Wexner S.D. Colorectal polyps and polypoid syndromes. Gastroenterol Rep (Oxf). 2014; 2(1): 1-15.
18. Toll A.O., Fabius O., Hyslop T. et al. Prognostic significance of high grade dysplasia in colorectal adenomas. Colorectal Dis. 2011; 13(4): 370-3.
19. Valarini S.B., Bartoli V.T., Wassano N.S., et al. Correlation between location, size and histologic type of colorectal polyps at the presens of dysplasia and adenocarcinoma. J. Colorectal (Rio J) 2011; 3: 3-4.
20. Yasuhiko Kitadai. Cancer – stromal cell interaction and Tumor Angiogenesis in Gastric cancer. Cancer Microenvironment 2010; 3(1): 109-116.
21. Yoshitomo Koshiba., Masaru Kuranami., Masahiko Watanabe. Interaction Between Stromal Fibroblasts and Colorectal Cancer cells in the Expression of Vascular endothelial Growth Factor J. Surgical Research 2006; 134(2): 270-277.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC DYSPLASTIC FEATURES ON COLONIC ADENOMAS

Gvamichava T., Machavariani T., Gachechiladze I., Gogiashvili L.

I. Javakhishvili State University, A. N. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

Morphological changes of tubular adenomas with severe dysplasia are characterized by low level of cytodifferentiation, epithelial cells intensive proliferation, detected by 3H-Thymidine and markedly reduction of goblet cells. Functional activity of tumor parenchyma decreases with change in ATP-ase activity.

The quantity of young form fibroblasts is markedly increased in adenomous stroma, which caused a disturbance of fibrillogenesis. The local immunologic response was suppressed, the activity of T-suppressors was increased. The morphology of endotheliocytes and vascular network was changed.

It is concluded that, adenomas with severe dysplasia are the risk factors for the carcinoma “in situ” development; microadenomas and adenomas are the essence of a single pathological process based on dysplastic changes. It is suggested that colonic microadenomas, are the causes the rudiments of forthcoming adenoma, and in some cases may lead to malignization.

Keywords: Colonic adenoma, colonic microadenoma, dysplasia, morphology.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В АДЕНОМАХ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Гвамичава Т.А., Мачавариани Т.Г., Гачечиладзе И.А., Гогияшвили Л.Е.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А. Н. Натшвили, Тбилиси, Грузия

Морфологические изменения в тубулярных аденомах с тяжелой дисплазией проявляются в низком уровне цитодифференцировки, интенсивном размножении меченных 3H-тимидином эпителиальных клеток, значительном уменьшении и местами полном исчезновении бокаловидных колоноцитов, снижении функциональной активности паренхиматозных клеток, а также в изменении активности АТФ-азы.

В строме аденом происходит увеличение количества малодифференцированных фибробластов, что ведет к нарушению процессов фибриллогенеза. Отмечается торможение в системе местного иммунитета, увеличивается активность Т-супрессоров. Наблюдаются определенные изменения в эндотелиальных клетках и характере сосудистого рисунка. Таким образом, аденомы с тяжелой дисплазией можно отнести к группе риска, в которых удастся обнаружить участки озлокачествления с образованием очагов интраэпителиальной неоплазии. Следовательно, микроаденомы и аденомы представляют собой суть одного процесса, в основе которого лежат диспластические изменения. Это дает возможность предположить, что микроаденомы в толстом кишечнике являются не только «зачатками» будущих крупных аденом, но и в ряде случаев, малигнизации.

რეზიუმე

დისპლაზიური ცვლილებების მორფოლოგიური დახასიათება მსხვილი ნაწლავის ადენომებში

თ. ღვამიჩავა, თ. მაჭავარიანი, ი. გაჩეჩილაძე, ლ. გოგიაშვილი

თბილისის ი. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა.ნ. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

მძიმე დისპლაზიის მქონე ადენომებში მორფოლოგიური ცვლილებები ვლინდება ციტოლოგიურ

რენციაციის დაბალი ხარისხით, 3H-თიმიდინით მონიშნულ დაბალდიფერენცირებულ უჯრედთა ინტენსიური გამრავლებით, აგრეთვე ფიალისებრი უჯრედების რაოდენობის შემცირებით ან სრული გაქრობით. პარენქიმული უჯრედების ფუნქციური აქტივობა დაქვეითებულია. ატფ-ის სინთეზი გაუკუღმართებულია. ადენომების სტრომაში, იმავდროულად, იზრდება დაბალდიფერენცირებული ფიბრობლასტების რაოდენობა, რაც იწვევს ფიბრილოგენეზის პროცესის რღვევას. ადგილი აქვს ადგილობრივი იმუნური რეაქციების დაქვეითებას და T-სუპრესორების რაოდენობის ზრდას. სისხლძარღვოვანი ქსელის და

კაპილარების ენდოთელური უჯრედების ცვლილებები კორელაციაშია დისპლაზიის ხარისხთან. ამდენად, მძიმე დისპლაზიის მქონე ადენომები წარმოადგენენ რისკის ჯგუფს, რომელშიც შეიძლება გამოვლინდეს მალიგნიზაციის უბნები ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის სახით. მიკროადენომები, ისევე როგორც ადენომები, წარმოადგენენ ერთიანი პროცესის არსს, რომლის საფუძველს ქმნის დისპლაზიური ცვლილებები. სავარაუდოა, რომ მიკროადენომები წარმოადგენს არა მარტო ადენომების ე.წ. «ჩანასახს», არამედ, ზოგიერთ შემთხვევაში, მათში წარმოიხდება მალიგნიზაციის პროცესის საწყისი ეტაპები.

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹Искакова С.С., ¹Жармаханова Г.М., ¹Бекмухамбетов Е.Ж., ²Дворацка М., ²Дворацки Г.

¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан; ²Медицинский университет им. Кароля Марцинковского, Познань, Польша

Одной из наиболее часто назначаемых при сахарном диабете (СД) групп гиполипидемических препаратов являются статины. Известно, что СД является независимым риском развития кардиоваскулярных заболеваний [28]. В ряде клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность статинов в снижении кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Тем не менее, в последнее время активно обсуждается вопрос о возможном риске развития СД при применении статинов [23,24]. Одним из возможных объяснений механизма диабетогенного действия статинов является повышение инсулинорезистентности в периферических тканях. Выдвинуто предположение о том, что статины могут влиять на метаболизм углеводов, при этом степень влияния зависит от их гидро- и липофильности. Липофильные статины достаточно легко проникают в экстрапеченочные клетки, ингибируя синтез изопреноидов, снижают секрецию инсулина и усиливают инсулинорезистентность [27,30]. Статины оказывают тормозящее влияние на процессы внутриклеточной инсулиновой сигнализации: подавляя экспрессию транспортера глюкозы (ГЛЮТ-4), приводят к снижению инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетку. Статины также могут снижать секрецию инсулина, воздействуя на β -клетки путем угнетения глюкозостимулируемого повышения цитоплазматического кальция и Ca^{2+} -каналов L-типа [33].

Значимым фактором прогрессирования СД являются нарастающая дисфункция и снижение массы β -эндокриноцитов. Показано наличие отрицательной взаимосвязи между дисфункцией β -клеток и величиной вариабельности гликемии [12,16]. Основным патогенетическим механизмом при этом является активация окислительного стресса (ОС), который усиливая апоптоз β -клеток, приводит к их дисфункции [35].

Необходимо отметить значимость такого показателя, как суточные колебания гликемии - вариабельность гликемии в развитии сосудистых осложнений СД, являющегося фактором, который сильнее других и независимо от других повреждает сосуды [29]. Высокая амплитуда колебаний гликемии более опасна, чем постоянно высокий уровень глюкозы: повышая продукцию свободных радикалов в клетках эндотелия, вариабельность гликемии приводит к стойкой дисфункции эндотелия, нарушению сосудистой проницаемости, более выраженной, чем при стабильной (хронической) гипергликемии [9].

При этом не изучен эффект статинов на периферическую инсулинорезистентность при диабете на фоне вариабельности гликемии. В связи с этим, целью данного исследования явилась оценка влияния суточной

вариабельности гликемии и симвастатина на инсулино-резистентность, связанную с суточными колебаниями гликемии при экспериментальном сахарном диабете.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 57 крысах-самцах линии Wistar с исходной массой 200-300 г (42 крысы с диабетом и 15 здоровые контрольные крысы). Исследование проведено после получения положительного решения локальной этической комиссии по проведению экспериментов на животных (г. Познань, Польша, №55/2013 от 07.06.2013). Все экспериментальные процедуры произведены в соответствии с “Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей” [11].

Экспериментальные животные распределены на следующие группы: I - крысы с диабетом на фоне вариабельности гликемии (n=13), получавшие симвастатин (Simvastatin Bluefish, Bluefish Pharmaceuticals, Sweden) ежедневно в дозе 20мг/кг, интрагастрально в течение 8 недель; II – животные с диабетом на фоне суточных колебаний гликемии, получавшие плацебо (n=15); III – крысы с диабетом, получавшие плацебо (n=14); IV - контрольная группа - интактные крысы (n=15).

Модель экспериментального СД воспроизводили однократной внутрибрюшинной инъекцией стрептозотоцина - STZ (Sigma, США) в дозе 30 мг/кг веса животного. Индуцирование диабета сочетали с применением диеты с повышенным содержанием жиров (61%) в течение 5 недель. Установлено, что у крыс, находящихся на диете с высоким содержанием жиров развивается резистентность к инсулину [13], а низкие дозы STZ только незначительно нарушают β-клетки. Экспериментальная модель диабета, индуцированная низкими дозами STZ в сочетании с высококалорийной диетой, на патогенетическом уровне соответствует развитию заболевания у человека [34].

Наличие сформировавшегося экспериментального диабета, соответствующего СД 2 типа у человека, подтверждали с помощью оценки уровня глюкозы по данным глюкозо-толерантного теста (ГТТ) и выраженности клинической картины патологического процесса. При ГТТ глюкозу вводили интрагастрально в дозе 1 мг/кг веса животного, уровни гликемии определяли натощак, затем через 1 час после нагрузки. Критерии включения животных в группы диабетических крыс: уровень гликемии натощак >7,0 ммоль/л и/или уровень глюкозы после нагрузки >7,8 ммоль/л, но не более 11,1 ммоль/л; отсутствие выраженных клинических симптомов СД 1 типа (прогрессирующее снижение массы тела, гиподинамия, полиурия, полидипсия).

На фоне сформировавшегося диабета у животных I и II групп стимулировали суточные колебания гликемии в течение 8 недель, применяя обратный суточный

цикл с подачей стандартного корма два раза в день в течение одного часа: с 11.00 до 12.00 часов (первое кормление) и с 17.00 до 18.00 часов (второе кормление). При стимулировании суточных колебаний глюкозы измерение гликемии проводили два раза в неделю в следующие периоды: 1) натощак; 2) через 1 час после первого кормления; 3) перед вторым кормлением; 4) через 1 час после второго кормления. В день измерения гликемии вычисляли разницу между минимальным и максимальным уровнем глюкозы. Среднее значение этих разниц уровней гликемии является показателем суточных колебаний гликемии.

Кровь для исследования брали из хвостовой вены. Измерение гликемии проводили глюкометром Diagnostic GoldStrip (Białystok, Polska). Инсулин плазмы определяли методом ИФА с использованием наборов DRG (Rat insulin ELISA, DRG Instruments GmbH, Germany). Гликогемоглобин (HbA_{1c}) - показатель хронической, стабильной гипергликемии, анализировали методом иммунотурбидиметрии (Cobas Integra 400/700/800), стандартизировали в соответствии с IFCC [32].

Периферическая инсулинорезистентность была выражена сывороточным уровнем инсулина натощак как НОМА-индекс (НОМА_{IR}), который рассчитывали по формуле [19]:

$$\text{НОМА}_{\text{IR}} = [\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}] / 22,5$$

Для определения наличия и степени выраженности инсулинорезистентности также использовали определение отношения гликемии натощак к содержанию базальной концентрации инсулина (натощак) в сывотке крови [3,18]:

$$\text{глюкоза натощак (мг/дл)} / \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}$$

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы Statistica 8.0 (Stat-Soft, Inc. США). Данные приведены в виде mean ± SD, mediana, где mean – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение, mediana – медиана. Статистически значимым считали различие при p<0,05. Для анализа значимости наблюдаемых различий использовали: ANOVA (при нормальном распределении), критерий Краскелла-Уоллиса (при ненормальном распределении). Для выявления зависимостей между изучаемыми параметрами проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждения. Результаты, отражающие состояние метаболического статуса, вариабельность гликемии и инсулинорезистентность у животных исследуемых экспериментальных групп, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования, полученные при оценке влияния симвастатина на инсулинорезистентность, при экспериментальном СД на фоне вариабельности гликемии

| Показатель | I группа | II группа | III группа | IV группа |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| | mean ±SD, mediana | | | |
| ГН (ммоль/л) | 6,54±0,75 6,38 | 6,77±0,31 [^] 6,77 | 6,82±0,75 [^] 6,7 | 6,13±0,44 6,27 |
| HbA _{1c} (%) | 3,2±0,24 3,3 | 3,15±0,46 3,2 | 3,18±0,16 3,2 | 2,88±0,28 2,85 |
| ВГ(ммоль/л) | 1,75±0,34 ^{^#} 1,67 | 5,26±1,0* 5,22 | 1,56±0,21 ^{^#} 1,58 | 0,94±0,15 0,94 |
| ИН (нг/мл) | 0,77±0,2# 0,72 | 1,18±0,2 [^] 1,12 | 0,98±0,32 [^] 1,02 | 0,55±0,11 0,57 |
| НОМА _{IR} | 5,33±1,3* 5,44 | 8,57±1,46 [^] 8,16 | 7,11±2,19 [^] 7,94 | 3,64±0,86 3,85 |
| ГН (мг/дл)/ ИН (мкЕд/мл) | 7,0±2,1# 7,3 | 4,4±0,7 [^] 4,7 | 5,9±2,3 [^] 5,6 | 8,8±2,4 8,3 |

*- $p < 0,05$ по отношению к другим группам; [^] - $p < 0,05$ по отношению к контролю;
[#] - $p < 0,05$ по сравнению со II группой.

I группа – крысы с диабетом на фоне суточных колебаний гликемии, получавшие симвастатин;

II группа – крысы с диабетом на фоне суточных колебаний гликемии, получавшие плацебо;

III группа – крысы с диабетом, получавшие плацебо; IV группа – контрольные крысы (не диабетические).

ГН - гликемия натощак (в конце эксперимента); HbA_{1c} - гликогемоглобин HbA_{1c};

ВГ – средняя суточная вариабельность гликемии; ИН - инсулин натощак;

НОМА_{IR} – показатель инсулинорезистентности НОМА_{IR}; ГН(мг/дл)/ИН(мкЕд/мл) -
показатель инсулинорезистентности гликемия натощак/инсулин натощак

При сравнении показателей гликемии натощак выявлено статистически значимое повышение уровня тощачковой гликемии в группах диабетических крыс, получавших плацебо (II и III группы) по отношению к контролю. При этом не отмечалось достоверных различий уровней гликемии натощак у крыс контрольной IV группы и крыс с диабетом на фоне вариабельности гликемии, получавших симвастатин (I группа).

Сравнение значений HbA_{1c} между всеми группами животных показало, что существуют различия между 4 исследуемыми группами, но не идентифицированы точные различия между отдельными группами.

Введение симвастатина диабетическим крысам на фоне суточных колебаний (I группа) привело к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению гликемических экскурсий по сравнению с группой диабетических крыс на фоне индуцированных колебаний гликемии, получавших плацебо (II группа), но данный показатель был достоверно выше уровня контроля. В то же время отсутствуют статистические различия вариабельности гликемии между крысами I группы с диабетом на фоне колебаний гликемии, получавшими симвастатин, и диабетическими крысами III группы. Концентрация инсулина у диабетических крыс, получавших симвастатин (I группа), была достоверно ($p < 0,05$) ниже по отношению к показателям крыс с диабетом и колебаниями гликемии, получавших плацебо (II группа).

При сравнении показателя НОМА-индекса в экспериментальных группах выявлено, что симвастатин приводит к статистически значимому снижению инсулинорезистентности по отношению к диабетическим крысам, получавшим плацебо (II и III группы), однако параллельно с этим, данный индекс был достоверно выше уровня контроля.

Статистический анализ результатов другого показателя инсулинорезистентности – отношения глюкозы натощак к инсулину натощак ($\frac{ГН_{(мг/дл)}}{ИН_{(мкЕд/мл)}}$) показал, что введение симвастатина приводит к достоверному повышению данного показателя по сравнению с диабетическими крысами на фоне вариабельности гликемии, получавших плацебо (II группа), при этом статистических различий с группой контроля не выявлено.

Анализ индексов вариабельности гликемии и инсулинорезистентности среди диабетических групп (I, II и III) выявил, что группа животных, получавших симвастатин (I) имела статистически значимые отличия по показателям вариабельности гликемии (рис. 1), концентрации инсулина натощак (рис. 2) и отношению тощачковой гликемии к инсулину натощак (рис. 3) по сравнению с группой крыс с индуцированными экскурсиями гликемии, получавших плацебо (II); а по НОМА-индексу – по отношению ко всем группам животных с диабетом (рис. 4).

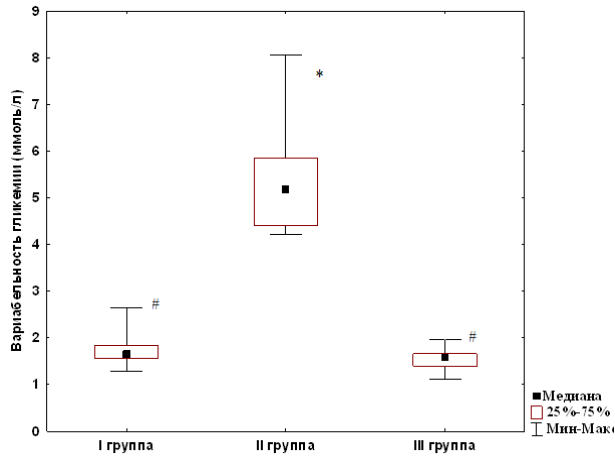


Рис. 1. Сравнение вариабельности гликемии между диабетическими группами (I, II, III)

*- $p < 0,05$ по отношению к другим группам; # - $p < 0,05$ по сравнению со II группой

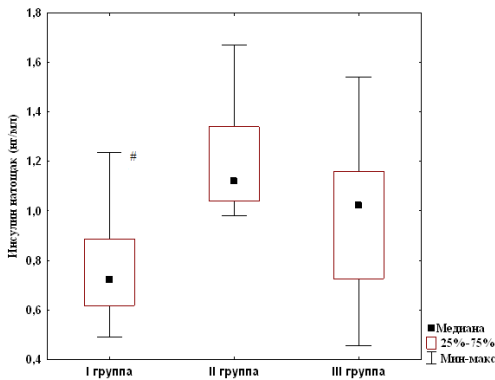


Рис. 2. Сравнение концентрации инсулина натощак между диабетическими группами (I, II, III)

- $p < 0,05$ по сравнению со II группой

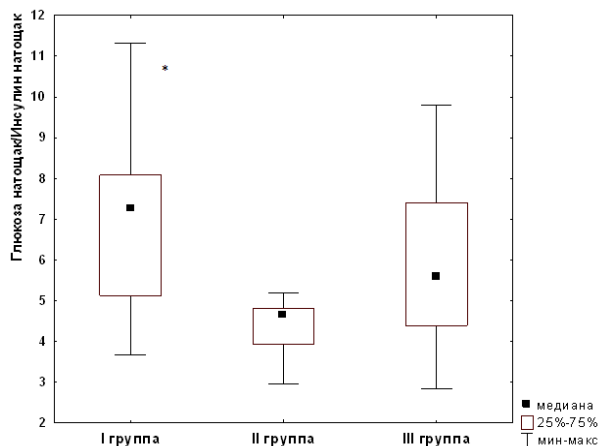


Рис. 3. Сравнение показателя инсулинорезистентности ГН/ИН между диабетическими группами (I, II, III);

* - $p < 0,05$ по отношению к другим группам

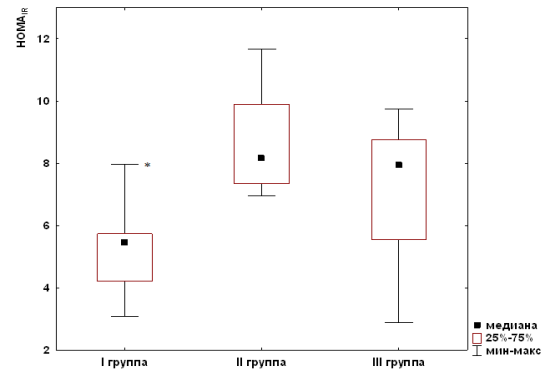


Рис. 4. Сравнение индекса инсулинорезистентности $HOMA_{IR}$ между диабетическими группами (I, II, III) * - $p < 0,05$ по отношению к другим группам

Корреляционный анализ Спирмена позволил выявить достоверную положительную связь между суточной вариабельностью гликемии и $HOMA_{IR}$ в группах с экспериментальным диабетом ($r=0,36$, $n=42$), демонстрирующую, что чем больше вариабельность гликемии, тем выше инсулинорезистентность (рис. 5).

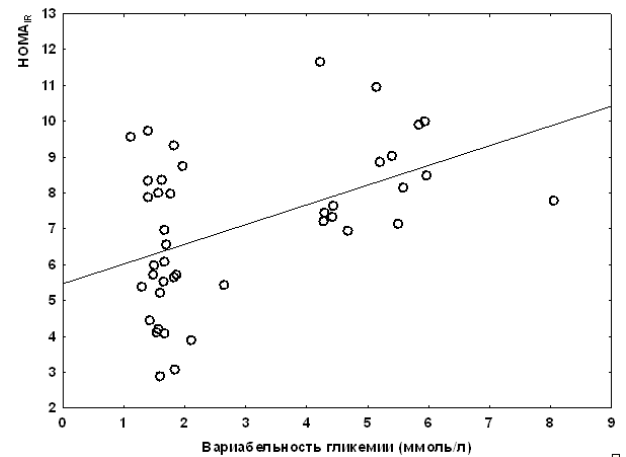


Рис. 5. Взаимосвязь суточной вариабельности гликемии с показателем $HOMA_{IR}$ у диабетических крыс: группы I, II и III ($r=0,36$, $n=42$)

Общепризнанно, что в патогенезе СД 2 типа основная роль принадлежит инсулинорезистентности, одному из существенных факторов, ухудшающих прогнозы заболевания, связанных с сосудистыми осложнениями [1]. В последнее время накапливаются данные о вариабельности гликемии как значимого предиктора сосудистых осложнений диабета [31,20], независимого фактора риска развития сосудистых осложнений [8]. Кроме того, перепады постпрандиальной гликемии могут привести к дальнейшему снижению чувствительности к инсулину. В исследовании Z. Zhang и соавт. [35] продемонстрировано, что колебания гликемии вызывают достоверно более выраженное, чем при стабильной гипергликемии, повышение активности

ксантин-оксидазы, ингибирование экспрессии циклина D1 и циклинзависимых киназ, способствуя активации ОС и снижению пролиферации β -эндокриноцитов. Показано, что вариабельность гликемии сильно коррелирует с постпрандиальной дисфункцией β -клеток у больных с СД2, принимающих пероральные гипогликемические препараты [15]. Отрицательная корреляция между вариабельностью гликемии и секрецией инсулина проявляется в том, что снижение массы β -клеток приводит к ухудшению инсулинового ответа, что, в свою очередь, способствует нарастанию пиков вариабельности гликемии, замыкая «порочный круг». Наше исследование подтверждает вышесказанное: у крыс с диабетом на фоне вариабельности гликемии (II группа) установлено достоверное повышение НОМА_{IR} по отношению к контролю (IV группа); по другому показателю инсулинорезистентности - отношению гликемии натощак к инсулинемии натощак, выявлено снижение чувствительности к инсулину при сравнении этих же групп.

В настоящее время неотъемлемым компонентом гиполлипидемической терапии СД являются статины [22]. С другой стороны, нельзя не отметить о возможном риске развития СД на фоне статинотерапии, выявленном в последнее время [21,25]. В настоящее время не существует единого мнения относительно механизмов диабетогенного действия статинов. Результаты исследований о влиянии статинов на метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность противоречивы. Статины способствуют нарушению захвата глюкозы и секреции инсулина. Тормозящее влияние статинов на процессы внутриклеточной инсулиновой сигнализации приводит к уменьшению инсулин-зависимого потребления глюкозы, снижению чувствительности к инсулину и способствует развитию нарушений толерантности к глюкозе [10].

В экспериментальном исследовании J. Zhou и соавт. [36] при изучении механизма подавления симвастатином секреции инсулина в островковых β -клетках показано, что симвастатин значительно повышает экспрессию субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов Kir6.2 и блокирует Ca^{2+} -каналы L-типа в β -эндокриноцитах, приводя к снижению секреции инсулина. Ингибируя синтез холестерина, статины повышают экспрессию рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП), что приводит к захвату и накоплению в клетке холестерина ЛНП, инициации воспалительного каскада, нарушению функциональной и структурной целостности β -клеток и, соответственно, к угнетению секреции инсулина [26].

Такие процессы как активация цепи воспалительных реакций, окисление и апоптоз, индуцированные повышенным содержанием ЛНП, поступающего из плазмы, могут участвовать в развитии диабета у больных, получающих статины.

Однако по результатам данного исследования можно констатировать, что у диабетических животных введение симвастатина на фоне суточных колебаний гликемии приводит к достоверному снижению индекса инсулинорезистентности НОМА, улучшению чувствительности к инсулину (повышение отношения ГН/ИН) и снижению вариабельности гликемии по отношению к группе диабетических крыс с индуцированными колебаниями гликемии, получавшими плацебо. Резюмируя, статины могут быть полезными в улучшении чувствительности к инсулину при суточных колебаниях гликемии. Возможно, полученные в результате исследования данные связаны с противовоспалительным действием статинов.

Установлено, что статины снижают интенсивность воспалительного процесса в сосудистой стенке, улучшают функцию эндотелия [6,14,18]. Учитывая, что провоспалительные цитокины тесно связаны с развитием инсулинорезистентности [4,7], статины за счет противовоспалительного эффекта могут улучшать чувствительность к инсулину. Воспалительный процесс и ОС, являясь звеньями патогенеза любой патологии, взаимосвязаны и могут индуцировать друг друга по принципу «порочного круга»: свободные радикалы являются не только продуктом активности клеток иммунной системы, но и их активатором с усилением секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии; в то же время, цитокины являются стимуляторами иммунных клеток и продукции ими радикалов кислорода [2]. Следовательно, можно предположить, что противовоспалительное действие статинов способно защитить от повреждающего эффекта окислительного стресса, индуцированного гликемическими экскурсиями.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что повышенная инсулинорезистентность у крыс с диабетом связана с выраженной суточной вариабельностью гликемии. Введение симвастатина привело к снижению резистентности к инсулину, связанную с суточными колебаниями гликемии у крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. Роль инсулинорезистентности и ее коррекции в процессах сосудистого старения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):163-170.
2. Талаева Т.В., Шишкин В.В., Вавилова Л.Л. Роль воспаления и оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии. Буковинский медицинский вісник 2013; Том 17; 1(65):156-163.
3. Albareda M., Rodríguez-Espinosa J., Murugo M., de Leiva A., Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state

- and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000;43(12):1507-11.
4. Aguirre V., Uchida T., Yenush L., Davis R., White M.F. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem.* 2000;275(12):9047-54.
 5. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-81.
 6. Ballard K.D., Quann E.E., Kupchak B.R., Volk B.M., Kawiecki D.M., Fernandez M.L. et al. Dietary carbohydrate restriction improves insulin sensitivity, blood pressure, microvascular function, and cellular adhesion markers in individuals taking statins. *Nutr Res.* 2013;33(11): 905-12.
 7. Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T., Jardel C., Bruckert E., Grimaldi A., et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5):2084-9.
 8. Brownlee M., Hirsch I.B. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006; 295(14):1707-8.
 9. Ceriello A., Kilpatrick E.S. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care.* 2013; 36 Suppl 2:S272-5.
 10. Chogtu B., Magazine R., Bairy K.L. Statin use and risk of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015; 6(2):352-7.
 11. European Communities (EC) (1986). European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg, 18.III.1986. European Treaty Series No. 123. Website: www.conventions.coe.int/ (accessed on 11 April 2005).
 12. Fang F.S., Cheng X.L., Gong Y.P. Association between glycemic indices and beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; 30(8):1437-40.
 13. Flanagan A.M., Brown J.L., Santiago C.A., Aad P.Y., Spicer L.J., Spicer M.T. High-fat diets promote insulin resistance through cytokine gene expression in growing female rats. *J Nutr Biochem.* 2008;19(8):505-13.
 14. Khanicheh E., Mitterhuber M., Xu L., Haeuselmann S.P., Kuster G.M., Kaufmann B.A. Noninvasive ultrasound molecular imaging of the effect of statins on endothelial inflammatory phenotype in early atherosclerosis. *PLoS One.* 2013;8(3):e58761.
 15. Kohnert K.D., Augstein P., Zander E., Heinke P., Peterson K., Freyse E.J., et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1058-62.
 16. Kohnert K.D., Freyse E.J., Salzsieder E. Glycaemic variability and pancreatic β -cell dysfunction. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(5):345-54.
 17. Legro R.S., Finegood D., Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(8):2694-8.
 18. Liu M., Yu Y., Jiang H., Zhang L., Zhang P.P., Yu P., et al. Simvastatin suppresses vascular inflammation and atherosclerosis in Apo E(-/-) mice by downregulating the HMGB1-RAGE axis. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(6):830-6.
 19. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
 20. Nalysnyk L., Hernandez-Medina M., Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes ObesMetab.* 2010;12:288-98.
 21. Niazi A.K. Increased risk of diabetes with statin use: Reconsidering the use of high potency statins. *Adv Biomed Res.* 2014;3:128.
 22. Position Statement: American diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33: Suppl 1:S11-S61.
 23. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P., Murphy S.A., Ho J.E., Waters D.D., et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(24):2556-64.
 24. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J., Barzilai N., Alderman M., Ridker P.M. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 2009; 32(10):1924-9.
 25. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12 Suppl 1:S3.
 26. Sampson U.K., Linton M.F., Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(4):342-7.
 27. Sasaki J., Iwashita M., Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(3):123-9.
 28. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215-22.
 29. Standl E., Schnell O., Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Glycemic Variability. Should we care? *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:120-7.
 30. Wang L., Duan G., Lu Y., Pang S., Huang X., Jiang Q., Dang N. The effect of simvastatin on glucose homeostasis in streptozotocin induced type 2 diabetic rats. *J Diabetes Res.* 2013;2013:274986.
 31. Weber C., Schnell O. The assessment of glycemic variability and its impact on diabetes-related complications: an overview. *Diabetes Technol. Ther.* 2009;11(10):623-33.
 32. Weykamp C., John W.G., Mosca A., Hoshino T., Little R., Jeppsson J.O., et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin.Chem.* 2008;2:240-8.

33. Yada T., Nakata M., Shiraiishi T., Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol.* 1999;126(5):1205-13.

34. Zhang M., Lv X.Y., Li J., Xu Z.G., Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Experimental*

Diabetes Research 2008; 704-45.

35. Zhang Z., Li J., Yang L., Chen R., Yang R., Zhang H., et al. The cytotoxic role of intermittent high glucose on apoptosis and cell viability in pancreatic beta cells. *J Diabetes Res.* 2014; 712-781.

36. Zhou J., Li W., Xie Q., Hou Y., Zhan S., Yang X., et al. Effects of Simvastatin on Glucose Metabolism in Mouse MIN6 Cells. *J Diabetes Res.* 2014; 376570.

SUMMARY

SIMVASTATIN'S EFFECT ON INSULIN RESISTANCE IN RATS WITH DIABETES MELLITUS

¹Iskakova S., ¹Zharmakhanova G.,
¹Bekmukhambetov Y., ²Dworacka M., ²Dworacki G.

¹West Kazakhstan State Medical University, Aktobe, Kazakhstan;

²Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

The aim of this experimental study was to estimate the effect of Simvastatin on glycemic variability-related insulin resistance in the course of diabetes mellitus (DM) in rats.

Fifty seven male Wistar rats were divided into four groups: I – rats with diabetes mellitus and glycemic variability treated with Simvastatin (20 mg/kg body weight, intragastral during 8 weeks); II – placebo-treated rats with DM and glycemic variability; III – placebo treated rats with DM and IV – nondiabetic control rats. DM was induced by feeding rats with high-fat diet (61%) during five weeks and low-dose of Streptozotocin (30 mg/kg, intraperitoneally). Daily glucose excursions were stimulated by feeding

animals twice a day. We measured fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), insulin and HOMA_{IR} was calculated.

Higher insulin resistance in diabetic rats is related to greater daily glycemic variability. In our study was installed significant increasing HOMA_{IR} in diabetics rats with glycemic excursions comparison with the control. Our results showed that the simvastatin-treatment decreases the indices glycemic variability and HOMA in diabetic rats with glycemic excursions.

Keywords: diabetes mellitus, Simvastatin, glycemic variability, Insulin resistance.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹Искакова С.С., ¹Жармаханова Г.М.,
¹Бекмухамбетов Е.Ж., ²Дворацка М., ²Дворацки Г.

¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан; ²Медицинский университет им. Кароля Марцинковского, Познань, Польша

Цель исследования - изучение влияния симвастатиона на инсулинорезистентность при экспериментальном сахарном диабете на фоне суточных колебаний - вариабельности гликемии.

Исследование проведено на 57 крысах-самцах линии Wistar, разделенных на 4 группы: I группа – 13 крыс с сахарным диабетом (СД) на фоне вариабельности гликемии, которым вводили симвастатин (в дозе 20 мг/кг, интрагастрально, ежедневно в течение 8 недель), II группа – 15 крыс с СД на фоне колебаний гликемии, получавших плацебо, III группа - 14 крыс с СД, получавших плацебо и IV (контрольная) группа – 15 интактных животных. Модель СД индуцировали однократной вну-

трибрюшинной инъекцией стрептозотоцина в дозе 30 мг/кг в сочетании с диетой с высоким содержанием жиров (61%) в течение 5 недель. Суточные колебания гликемии стимулировали дачей стандартного корма два раза в день в течение одного часа.

Повышенная резистентность к инсулину у крыс с СД связана с выраженной суточной вариабельностью гликемии. Выявлены особенности влияния симвастатиона на инсулинорезистентность у крыс с СД на фоне суточных колебаний гликемии. Зафиксировано статистически значимое снижение инсулинорезистентности в группе крыс с СД на фоне вариабельности гликемии, получавших симвастатин.

რეზიუმე

სიმვასტატინის ზემოქმედება ინსულინისადმი რეზისტენტობაზე ვირთაგვებში ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტით

¹ს. ისაკაოვა, ¹გ. ჟარმახანოვა, ¹ე. ბეკმუხამბეტოვი, ²მ. დვორეცკა, ²გ. დვორეცკი

¹დასავლეთ-ყაზახეთის მ. ოსპანოვის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთი; ²კ. მარცინკოვსკის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, პოზნანი, პოლონეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სიმვასტატინის გავლენის შესწავლა ინსულინრეზისტენტობაზე ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტის დროს დღეღამური რხევების ფონზე, გლიკემიის ვარიაციულობის პირობებში.

კვლევა ჩატარებულია ვისტარის ჯიშის 57 მამრ ვირთაგვებზე, რომლებიც გაიყო 4 ჯგუფად: I ჯგუფი შეადგინა შაქრიანი დიაბეტით (შდ) 13 ვირთაგვამ გლიკემიის ვარიაციულობის ფონზე, რომლებისთვისაც ინტრაგასტრულად შეჰყავდათ

20 მგ/კგ სიმვასტატინი, ყოველდღიურად, 8 კვირის განმავლობაში; II ჯგუფში შევიდა 15 ვირთაგვა შდ-ით მერყევი გლიკემიის ფონზე – ამ ჯგუფის ვირთაგვებს მიეწოდებოდა პლაცებო; III ჯგუფი – 14 ვირთაგვა შდ-ით და პლაცებოს მიწოდებით, IV ჯგუფი – საკონტროლო, ინტაქტური ცხოველები. შდ-ის მოდელის ინდუცირება ხდებოდა სტრეპტოზოტოცინის ერთჯერადი ინექციით მუცლის ღრუში დოზით 30 მგ/კგ, მაღალი პროცენტული შემცველობით (61%) დიეტის თანხლებით, 5 კვირის განმავლობაში. გლიკემიის დღეღამური რხევების სტიმულაცია ხორციელდებოდა სტანდარტული კვების მიწოდებით ორჯერ, ერთი საათის განმავლობაში.

შდ-ით ვირთაგვებში ინსულინისადმი მაღალი რეზისტენტობა დაკავშირებულია გლიკემიის დღეღამურ ვარიაციულობასთან. გამოვლენილია სიმვასტატინის ზეგავლენა ინსულინრეზისტენტობაზე შდ-ით ვირთაგვებში გლიკემიის დღეღამური რხევების ფონზე. დაფიქსირებულია ინსულინრეზისტენტობის სტატისტიკურად სარწმუნო დაქვეითება შდ-ით ვირთაგვებში, რომლებიც გლიკემიის ვარიაციულობის ფონზე იღებდნენ სიმვასტატინს.

PREDICTION OF SOIL AND GROUND WATER CONTAMINATION WITH FUNGICIDES OF DIFFERENT CLASSES ACCORDING TO SOIL AND CLIMATE CONDITIONS IN UKRAINE AND OTHER EUROPEAN COUNTRIES

Vavrinevych O., Antonenko A., Omelchuk S., Korshun M., Bardov V.

Hygiene and Ecology Institute; O.O. Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

The intensive application of pesticides for crops protection may lead to their falling into the soil and accumulation, since soil is the main depot of pesticides in terrestrial ecosystems [6,16]. Due to the fact that the soil self-cleaning occurs very slow, compared to atmospheric air and water, toxic substances may accumulate, which can lead to gradual changes in the chemical composition of the soil. Ability of pesticides accumulate in the soil may lead to contamination of the environment and adverse environmental effects. Pesticides, submitted in the soil, can be absorbed by its components and form the chemical composition of food of plant, animal origin, and the ability to migrate through the soil profile creates the risk of groundwater contamination that requires constant monitoring and control [10,15].

Among fungicides assortment that are used for crops protection mixed fungicides based on chemical compounds of known classes – triazoles, strobilurines, ethylene-bis-

dithiocarbamate, in combination with compounds for new chemical classes – anilides, anilidepyrimidines, pyrazole-carboxamides and others constitute large proportion. Application of new pesticides requires detailed studying not only of their toxicological characteristics, but also features of behavior in the environment, considering their physical and chemical properties that will allow predicting risk of environmental objects pollution [14].

Given the above, the purpose of our study was prediction of dangerousness of soil contamination with fungicides of different chemical classes in soil and climatic conditions of Ukraine and other European countries and hygienic assessment of their harmful effects on human health possibilities.

Experimental procedure (materials and methods)

For the study, we have selected the most widely used chemical fungicides of following chemical classes:

Table 1. Physical and chemical properties of the studied active ingredients [11,12,17]

| Trade name | Chemical name (IUPAC) | Vapor pressure, Hg mm | Solubility in water, mg/l | K _{oc} |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|
| triazoles | | | | |
| penconazole | (RS)-1-[2-(2,4-dichlorophenyl)pentyl]-1H-1,2,4-triazole | 1,5×10 ⁻⁶ | 73,0 | 2205 |
| difenoconazole | 3-chloro-4-[(2RS,4RS,2SR)-4-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl 4-chlorophenyl ether | 9×10 ⁻¹⁰ | 15,0 | 3760 |
| tebconazole | (RS)-1-p-chlorophenyl-4,4-dimethyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)pentan-3-ol | 1×10 ⁻⁸ | 32,0 | 769 |
| strobilurines | | | | |
| pyraclostrobin | methyl {2-[1-(4-chlorophenyl)pyrazol-3-yloxyethyl]phenyl} (methoxy)carbamate | 1,95×10 ⁻¹⁰ | 1,9 | 9304 |
| trifloxystrobin | methyl (E)-methoxyimino-{(E)-α-[1-(α,α,α-trifluoro-m-tolyl)ethylideneaminoxy]-o-tolyl} acetate | 2,55×10 ⁻¹⁰ | 0,61 | 2377 |
| azoxystrobin | methyl (E)-2-[2-[6-(2-cyanophenoxy)pyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-methoxyacrylate ethylene-bis-dithiocarbamate | 7,5×10 ⁻⁸ | 6,7 | 589 |
| metiram | zinc ammoniate ethylenebis(dithiocarbamate) - poly(ethylenethiuram disulfide) | 7,5×10 ⁻⁷ | 2,0 | 998 |
| mancozeb | manganese ethylenebis(dithiocarbamate) (polymeric) complex with zinc salt cyanopyrrole | 9,75×10 ⁻⁸ | 6,2 | 500000 |
| fludioxonil | 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile | 2,9×10 ⁻⁹ | 1,8 | 145600 |
| anilides | | | | |
| benalaxyl-M | methyl N-(phenylacetyl)-N-(2,6-xylyl)-D-alaninate | 5,02×10 ⁻⁶ | 33,0 | 7175 |
| boscalid | 2-chloro-N-(4'-chlorobiphenyl-2-yl)nicotinamide anilidepyrimidines | 5,25×10 ⁻⁹ | 4,6 | 772 |
| cyprodinil | 4-cyclopropyl-6-methyl-N-phenylpyrimidin-2-amine | 3,82×10 ⁻⁸ | 13,0 | 2277 |
| valifenale | methyl N-(isopropoxycarbonyl)-L-valyl-(3RS)-3-(4-chlorophenyl)-β-alaninate | 7,2×10 ⁻¹² | 24,1 | 1686 |
| pyrimethanil | N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)aniline pyrazolecarboxamides | 1,65×10 ⁻⁷ | 0,121 | 301 |
| fluxapyroxad | 3-(difluoromethyl)-1-methyl-N-(3',4',5'-trifluorobiphenyl-2-yl)pyrazole-4-carboxamide | 2,7×10 ⁻⁶ | 3,44 | 728 |
| penthiopyrad | (RS)-N-[2-(1,3-dimethylbutyl)-3-thienyl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazole-4-carboxamide | 6,43×10 ⁻⁴ | 1,375 | 804 |
| isopyrazam | mixture of 2 isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-N-[(1RS,4SR,9RS)-1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide and 2 isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-N-[(1RS,4SR,9SR)-1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide | 1,3×10 ⁻⁴ | 0,55 | 2416 |

- triazoles (penconazole, difenoconazole, tebconazole);
- strobilurines (pyraclostrobin, trifloxystrobin, azoxystrobin);
- ethylene-bis-dithiocarbamate (metiram, mancozeb);
- cyanopyrrole (fludioxonil);
- anilides (benalaxyl-M, boscalid);
- anilidepyrimidines (cyprodinil, valifenale, pyrimethanil);
- pyrazolecarboxamides (fluxapyroxad, penthiopyrad, isopyrazam). Basic physical and chemical properties the test substances are given in Table 1.

Field hygienic experiments to study the dynamics of active ingredients (a.i.) of pesticides residual amounts in soil, air, green mass of plants and the fruits in the application of fungi-

cides of different classes of rod, fan and portable processing in conditions of different climatic zones of Ukraine: Polissia (Kiev region), Forest-steppe (Vinnitsa, Kiev, Poltava region) and Steppe (Odessa, Kherson region, Crimea) [1-5,8] were previously held according to [7].

According to the literature data [17] field experiments on the study of behavior the test substances carried in soil and climatic conditions of the North (Denmark, Sweden), Western (UK, Germany, France, Austria), South (Italy, Portugal) and Eastern Europe (Hungary). Characteristics of soil and climatic conditions of these regions are given in Table 2.

Table 2. Characteristics of main types of soil and climatic conditions of Europe regions [13,19]

| Region of Europe | Country | Main climatic conditions | Type of soil | Main characteristics of soil | | | |
|------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| | | | | Humus content, % | pH | Mechanical composition | |
| Northern | Denmark | 1 - temperate; 2 - to 800 mm | brown forest | 4-8 | 5,0-6,5 | medium loamy and heavy clay | |
| | Sweden | 1 - temperate, subarctic; 2 - 460-710 mm | podzolic | 1-2 | 4,0-4,5 | rocky, with a predominance of sand and crushed stone fractions | |
| Western | Great Britain | 1 - temperate; 2 - 600-3000 mm | brown forest | 4-8 | 5,0-6,5 | medium loamy and heavy clay | |
| | France | 1 - temperate, mediterranean; 2 - 580 mm | sod-calcareous | 5-7 | ~7,0 | expressed granular structure | |
| | Austria | 1 - temperate, continental; 2 - 580 mm | alluvial (river valleys) | 3-6 | <6,0 | siltated loams and rich in minerals | |
| | Germany | 1 - temperate; 2 - 600-700 mm | acid podzolic* | 1-2 | 4,0-4,5 | with a predominance of sand and crushed stone fractions | |
| Southern | Italy | 1 - mainly mediterranean; 2 - 195-1000 mm | brown forest | 4-8 | 5,0-6,5 | clay | |
| | | | alluvial | до 10 | ≤5,0 | poor in minerals, mainly siltated | |
| | Portugal | 1 - subtropical; 2 - 400-3000 mm | sandy acidic mountain podzolic | ≤2 1-2 | ≤4,0 4,0-4,5 | with a strong predominance of sand fractions rich in minerals | |
| Eastern | Hungary | 1 - temperate; 2 - to 1000 mm | brown forest | 4-8 | 5,0-6,5 | medium loamy and heavy clay | |
| | | | brown podzolic | 1,-4,5 | 7,0-7,5 | medium loamy | |
| | | | black | 1-2 | 4,0-4,5 | with predominance of sand fractions | |
| | | | | 4-7 | ~7,0 | granular, lumping structure | |
| | Ukraine | 1 - temperate-continental; 2 - 100-1600 mm; 3 - snowy winters | black brown sod-podzolic gray forest | | 5-15 | ~7,0 | granular, lumping structure |
| | | | | | 3 | >7,0 | granular structure |
| | | | | | 1,5 | 4,2-5,2 | base - sandy horizon |
| | | | 3-8 | 4,0-6,0 | heavy clay | | |

notes: 1 - type of climate; 2 - annual amount of precipitations; * - soil typical only for Germany (among above mentioned countries)

In the study of the behavior of the tested pesticides in Ukrainian agrocenosis objects mathematical modeling method that provides the calculated reproduction of process of pesticides destruction according to actual data, allowing to predict its persistence was used to calculate half life periods (DT_{50}) of substances in the soil.

Two approaches were used for classification of substances by stability and migration ability in soil. Ukrainian classification of pesticides by the degree of hazard SSanRN 8.8.1.002-98 [9], according to which results of own researches have been evaluated includes 4 classes of substances by stability in soil: 1 – highly persistent (with DT_{50} more than 120 days), 2 – 31-60 days (persistent), 3 – moderately persistent (11-30 days), 4 – low persistent (less than 11 days). International IUPAC and SSLRC classifications [11,18] were used to assess of the literature data about the stability and mobility of substances in the soil. The first includes three classes: 1 – highly persistent (with DT_{50} more than 100 days), 2 – moderately persistent (30-100 days) 3 – low persistent (less than 30 days). In the second for migration capacity (value of K_{oc}) all substances are divided into 5 classes: very mobile (K_{oc} less than 15 ml/g), mobile (15-74 ml/g), moderately mobile (75-499 ml/g), slightly mobile (500-4000 ml/g), non-mobile (more than 4000 ml/g).

Results and their discussion. Statistical analysis of results, derived from the soil and climatic conditions of Ukraine, showed that the DT_{50} of the test substances of one class were not significantly different, making it possible to calculate average half-life period for the class and showed that the peculiarities of the chemical structure and physical and chemical properties of one class substances do not affect the rate of metabolism. An exception is anilidepyrimidine valifenal, which decomposes significantly faster in soil and climatic conditions of Ukraine and other European countries. This difference may be due to its chemical structure feature (longer chain of molecule, the presence of chlorine and 5 oxygen atoms).

Results of field researches, conducted in different soil and climatic zones of Ukraine and mathematical modeling method showed that fungicides of triazole class decompose in soil with DT_{50} 31,6±0,6 days, strobilurines – 11,5±0,6 days, ethylene-bis-dithiocarbamate – 7,33±0,2 days, cyanopyrroles – 14,1±0,4 days, anilides – 11,7±1,2 days, anilidepyrimidines – 10,7±0,8 days, pyrazolecarboxamides – 12,1±0,4 days (Table 3).

Fungicides of triazole class turned out the most stable in agrocenosis objects. The difference of triazoles DT_{50} in soil values is significant by Student's t-criterion

($p \leq 0,05$) in comparison with persistence of other classes of fungicide.

Thus, according to SSanRN 8.8.1.002-98 [9] fungicides of triazoles class by persistence in soil and climatic conditions of Ukraine may be attributed to persistent (2 hazard class, hazardous compounds), strobilurines, cyanopyrroles, anilides, pyrazolecarboxamides – to moderately persistent (3 class, moderately hazardous compounds), ethylene-bis-dithiocarbamate and anilidepyrimidines – to low persistent (4 class, low hazardous).

Comparing results on the stability of the test substances in soil and climatic conditions of Ukraine and other European countries, we used two criteria of significance of differences: quantitative and qualitative. In the first case was considered difference significant if the value of DT_{50} was more than 2 times because limits on pesticide hazard classes according stability in soil differ in 2-3 times. In the second – the difference evaluated as significant if the substances fall into different classes of hazard (the hazard class 3 according IUPAC classification responsible 3-4 class of SSanRN classification).

It was established that there are significant differences between the average persistence in soil and climatic conditions of Ukraine and Europe for 13 of the 17 studied fungicides. For quantitative criterion differences was significant in most of cases, except tebuconazole, metiram, fludioxonil and penthiopyrad. In addition to azoxystrobin, pyraclostrobin, boscalid, benalaxyl-M, cyprodinil, fluxapyroxad and isopyrazam differences are significant also for qualitative criteria (Fig. 1).

As shown in table 3, there is a large range of fluctuations of DT_{50} values of the test substances in Europe, due to the study of the behavior of the same fungicide in different regions of Europe that have different soil and climatic conditions (Table. 2). For example, DT_{50} of fluxapyroxad under field conditions was 10-39 days for the two southern and 132-370 days for 4 northern European countries; isopyrazam – 9-26 and 173-236 days for the southern and northern countries, respectively [17].

Accordingly, the values of half-life periods of the test substances, estimated by us, advisable to compare with the results, obtained in the southern and eastern regions of Europe, due to the similarity of their soil and climatic conditions.

It should be noted that in most of cases the type of soil, especially its microflora, mainly determines the decomposition duration of most of the pesticides. Typically, preparations are more stable in soils with high content of silt fraction [10].

Table 3 – Indexes of persistency rate of studied fungicides in soil

| Fungicide class | № | Active ingredient | T ₅₀ ¹ , day | | t ₁₋₂ t ₁₋₃ t ₂₋₃ | P ₁₋₂ P ₁₋₃ P ₂₋₃ | T ₅₀ ² , day | T ₅₀ ² / T ₅₀ ¹ |
|------------------------------|---|-------------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| | | | M±m | M±m | | | M _{mean} (X _{min} -X _{max}) | |
| triazole | 1 | tebconazole | 32,3±0,6 | 31,6±0,6 | 0,68 | >0,05 | 47,1 (25,8-91,6) | 1,5 |
| | 2 | penconazole | 31,6±0,9 | | 0,89 | >0,05 | 90 (22-115) | 2,8 |
| | 3 | difenoconazole | 31,3±1,7 | | 0,45 | >0,05 | 85 (20-265) | 2,7 |
| strobilurines | 1 | azoxystrobin | 10,5±0,4 | 11,5±0,6* | 0,17 | >0,05 | 180,7 (120,9-261,9) | 17,2 |
| | 2 | pyraclostrobin | 10,7±0,8 | | 2,40 | >0,05 | 32 (8-55) | 3,0 |
| | 3 | trifloxystrobin | 13,8±1,3 | | 2,09 | >0,05 | 7 (2-12) | 2,0 ⁴ |
| ethylene-bis-dithiocarbamate | 1 | metiram | 7,1±0,3 | 7,33±0,2* | 1,19 | >0,05 | 7 (~7) | 1,0 |
| | 2 | mancozeb | 7,5±0,2 | | | | 18 (1) | 2,4 |
| cyanopyrroles | 1 | fludioxonil | 14,1±0,4 | 14,1±0,4* | - | - | 20,5 (8-43) | 1,5 |
| anilides | 1 | boscalid | 13,8±0,9 | 11,7±1,2* | 3,74 | >0,05 | 118 (28-208) | 8,6 |
| | 2 | benalaxyl-M | 10,6±0,8 | | | | 44 (36-124) | 4,2 |
| anilidepyrimidines | 1 | cyprodinil | 12,3±0,8 | 11,7 ³ ±0,6* | 1,11 | >0,05 | 45 (11-98) | 3,7 |
| | 2 | pyrimethanil | 11,0±0,8 | | 5,40 | <0,05 | 29,5 (23-54) | 2,7 |
| | 3 | valifenale | 7,8±0,6 | | 3,10 | >0,05 | 1,9-12,0 hours | 15,6 ⁴ |
| pyrazole-carboxamides | 1 | fluxapyroxad | 11,3±1,8 | 12,1±0,4* | 0,62 | >0,05 | 151 (53-424) | 13,4 |
| | 2 | penthiopyrad | 12,5±0,9 | | 0,03 | >0,05 | 9,2 (0,8-33,3) | 1,5 ⁴ |
| | 3 | isopyrazam | 12,5±0,7 | | 0,60 | >0,05 | 72 (9,11-173) | 6,0 |

notes: ¹ – results of own researches; ² – data from studies in the EU countries (IUPAC) [13, 17];

³ – mean for cyprodiniland pyrimethanil; ⁴ – T₅₀¹ / T₅₀²;

* – the mean value of the persistency in the soil for the test substances

of class significantly different from the mean value for the studied triazoles;

M – mean value, m – relative deviation, X_{min} – minimal value of persistency, X_{max} – maximal value of persistency

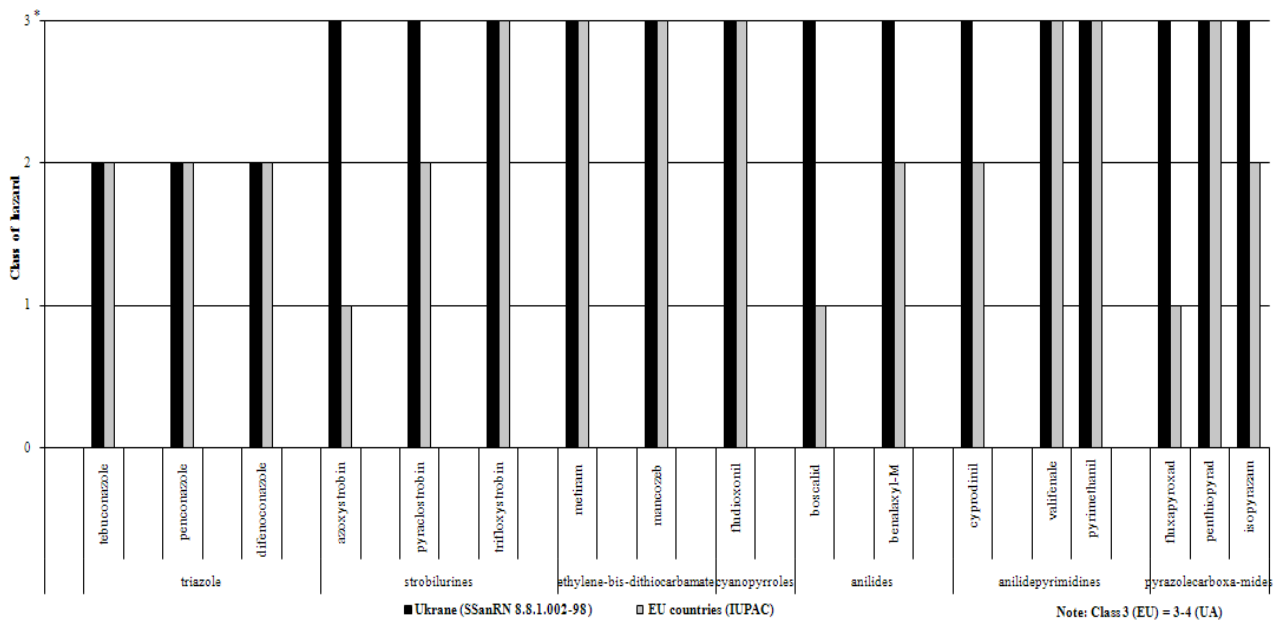


Fig. 1. Comparative evaluation of hazard classes by soil stability of fungicide of different groups

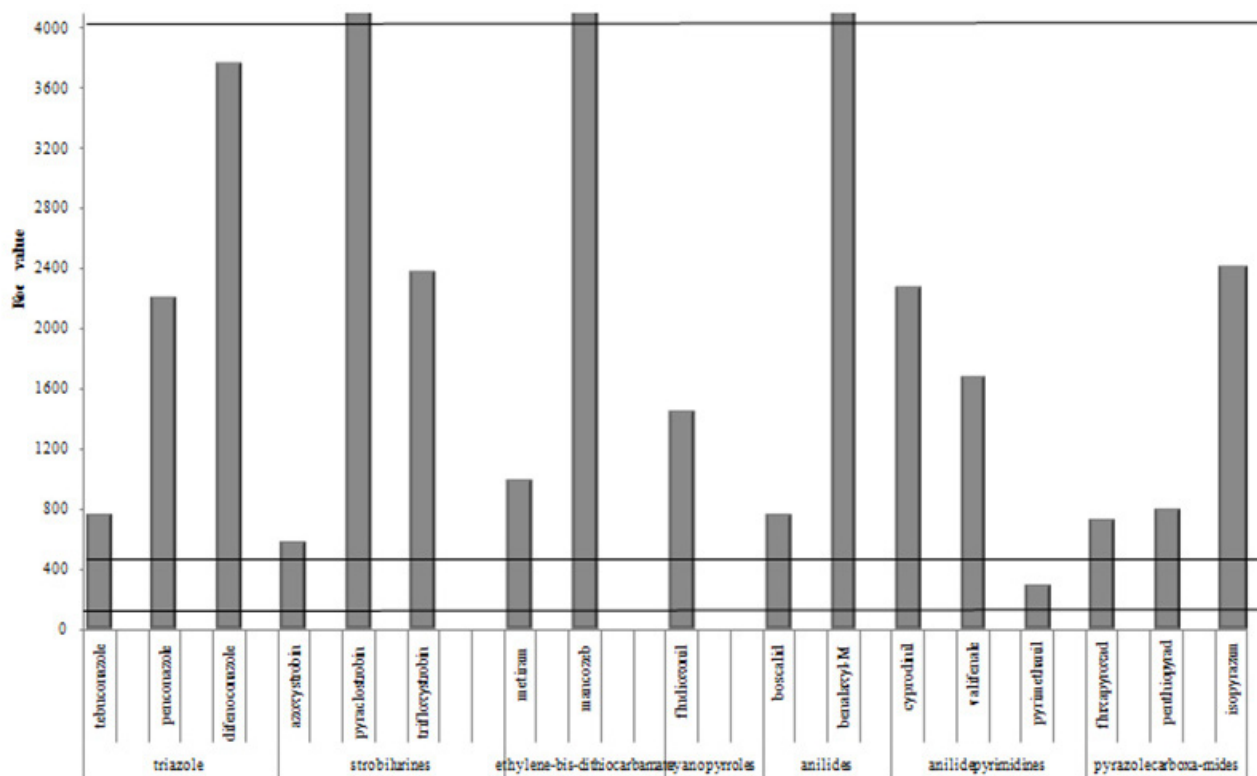


Fig. 2. Migration ability of the studied pesticides

As shown in Table 2, in Southern and Eastern Europe countries fertile soils with high humus content and thus the organic fraction and microorganisms are dominated. They contribute to more rapid metabolism of the test substances compared with the poor in humus, acidic soils of other above mentioned countries.

However, the vanishing of active ingredients of pesticides from soil is caused not only by their metabolic processes, but also by their movement through the soil profile and their volatility [10].

Thus, the rate of migration and penetration depth of pesticides depends on many factors related to both the soil and climatic characteristics (grain size, content of colloid and sorption capacity of the soil, precipitations) and the properties and preparation application.

Heavy soils (clay, heavy loam, heavy sandy loam), rich in humus, are able to absorb more preparation than sandy soils, poor in humus, and in such soils pesticides move slower.

As can be seen from the given Fig. 2 and Table 1, most of the studied pesticides according to IUPAC classification relating to non-mobile and low mobile substances in the soil. Exception is only pirymetanil that refers to moderately mobile agents.

As for volatility, all studied active ingredients was low volatile (Table 1) and they are usually used in the form of liquid formulations that are barely left on the soil surface, but penetrate into thick of it. So reduction of tested fungicides concentration in the soil by evaporation is not expected.

Given the above, persistency of the studied fungicides in soil and climatic conditions of Ukraine and other European countries will be mainly determined only by applied amount of preparation and properties of soil. While scattering due to volatility and mobility of compounds will affect less.

Conclusions

1. It was determined, that according to the SSanRN 8.8.1.002-98 fungicides of triazoles class by persistence in soil and climatic conditions of Ukraine may be attributed to 2 hazard class (moderately hazardous compounds), strobilurines, cyanopyrroles, anilides, pyrazolecarboxamides – to 3 class (hazardous compounds), ethylene-bis-dithiocarbamate and anilidepyrimidines – to 4 class (low hazardous).
2. It was established that there are significant differences (quantitative and qualitative) between the average persistence in soil and climatic conditions of Ukraine and Europe for 13 of the 17 studied fungicides.
3. It was found that all studied pesticides, except pirymetanil, are low or non-mobile in soil.

4. Since the test substances are relatively stable and low mobile in soil and climatic conditions of most European countries, then ranges of pesticides application for crops protection must be carefully chosen. In Western Europe, where stability of substances is the greatest, it is strictly necessary to control the amount of studied pesticides residues in harvests.

REFERENCES

1. Антоненко А.М. Оцінка екоотоксикологічної небезпечності та ризику забруднення підземних вод новими пестицидами інгібіторами 4-гідроксифеніл піруватіоксигенази та інгібіторами мікросомальних ферментів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії 2014; 14, Випуск 3(47): 43–47.
2. Вавріневич Е.П., Бардов В.Г., Омельчук С.Т. Сравнительная эколого-гигиеническая оценка поведения и персистентности фунгицидов разных классов в почве. Здоровье и окружающая среда: сб. науч.тр. Минск: РНМБ; 2014:Т.1, Вып. 24: 138–143.
3. Вавріневич О.П. Гігієнічна оцінка безпечності об'єктів навколишнього середовища та сільськогосподарських продуктів при застосуванні фунгіцидів класу триазолів. Український науково-медичний молодіжний журнал 2012; 2:175–179.
4. Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г. Еколого-гігієнічна оцінка застосування фунгіцидів класу етилен-біс-дитіокарбаматів в сучасних технологіях хімічного захисту сільськогосподарських культур. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2014; Т.14, Випуск 1(145): 43–48.
5. Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г. та ін. Гігієнічна оцінка безпечності об'єктів довкілля та урожаю сільськогосподарських культур при застосуванні фунгіцидів класу анілінопіримідинів. Медичні перспективи. 2014; Том XIX (2): 144–151.
6. Лунев М.И. Пестициды и охрана агрофитоценозов. М.: Колос; 1992: 269.
7. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. Утв. 13.03.87. К.: М-во здравоохранения СССР; 1988: 210.
8. Омельчук С.Т., Бардов В.Г., Вавріневич О.П. Гігієнічна оцінка безпечності об'єктів довкілля та урожаю сільськогосподарських культур при застосуванні фунгіцидів класу стробілуринів. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2013; том 13, випуск 3 (43): 205–212.
9. Пестициды. Классификация за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 Затв. 28.08.98. 36. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. Київ: 2000; Т.9; Ч. 1: 249-266.
10. Bartha R., Lanzilotta R.P., Pramer D. Stability and effect of some pesticides in soil. Applied Microbiology 1967; 1 (1): 67–75.
11. Categories of fungicide solubility, persistence and mobility in soils (adapted from Karmin) 1997. IUPAC. Pesticide Properties Database.
12. Fungicides. Edited by: Odile Carisse. InTech: 2010; 538.
13. Geograf. Електронний ресурс. Режим доступа: <http://www.geograf.com.ua/countries>.
14. Komarek M., Cadcova E., Chrasty V. et al. Contamination of vineyard soils with fungicides: A review of environmental and toxicological aspects. Environmental international. 2010; 26: 138–151.
15. Kookana R.S., Baskaran S., Naidu R. Pesticide fate and behaviour in Australian soils in relation to contamination and management of soil and water: a review. Australian Journal of Soil Research 1998; 36(5): 715-764.
16. Long-term relationships among pesticide applications, mobility, and soil erosion in vineyard watershed. Sabatier P., Poulenard J., Fanget B. et al. Proc. Natl.Sci. U.S.A 2014; 111(44): 15647–15652.
17. PPDB: Pesticide Properties Data Base. [Електронний ресурс]. IUPAC. – Режим доступа: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>.
18. SSLRC classification: Classification of mobility. – Soil Survey and land research centre. Cranfield University, UK.
19. Ukrmap. [Електронний ресурс]. Режим доступа: <http://ukrmap.su/ru-g8/879.html>

SUMMARY

PREDICTION OF SOIL AND GROUND WATER CONTAMINATION WITH FUNGICIDES OF DIFFERENT CLASSES ACCORDING TO SOIL AND CLIMATE CONDITIONS IN UKRAINE AND OTHER EUROPEAN COUNTRIES

Vavrinevych O., Antonenko A., Omelchuk S., Korshun M., Bardov V.

Hygiene and Ecology Institute; O.O. Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

It was established that most of tested pesticides are moderately and low persistent in soil and climatic conditions of Ukraine, but more stable in Western and Northern Europe countries due to peculiarities of their climate type and soil characteristics. In addition, it was determined that all studied fungicides pertain to non- and low mobile compound (except moderately mobile pyrimethanil). Recommendations on application of studied fungicides in soil and climatic conditions of Ukraine and other European countries were given.

Keywords: soil, persistence, mobility, hazard, fungicides.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВ И ГРУНТОВЫХ ВОД ФУНГИЦИДАМИ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ В ПОЧВЕННО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ УКРАИНЫ И ДРУГИХ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАН

Вавриневич Е.П., Антоненко А.Н., Омельчук С.Т., Коршун М.М., Бардов В.Г.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Институт гигиены и экологии Киев, Украина

Целью исследования явилось прогнозирование загрязнения грунтовых вод фунгицидами различных химических классов в почвенно-климатических условиях Украины и других европейских стран и оценка их неблагоприятного воздействия на организм человека.

В ходе исследования установлено, что большинство пестицидов мало или умеренно стабильны в условиях Украины и более стабильны в почвенно-климатических условиях Западной и Северной Европы, что связано с особенностями почв и климата этих регионов. Установлено, что все исследованные пестициды, кроме умеренно мобильного пириметанила, относятся к не- и маломобильным соединениям в почве. На основании данных проведенного исследования авторами разработаны рекомендации по использованию изученных фунгицидов в условиях Украины и других Европейских стран.

რეზიუმე

გრუნტის წყლების სხვადასხვა ქიმიური კლასის ფუნგიციდებით დაბინძურების პროგნოზირება უკრაინის და სხვა ევროპულ ქვეყნების ნიადაგის და კლიმატის პირობებში

ო. ვავრინევიჩი, ა. ანტონენკო, ს. ომელჩუკი, მ. კორშუმი, ვ. ბარდოვი

ო. ბოგომოლცის სახ. ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჰიგიენის და ეკოლოგიის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გრუნტის წყლების სხვადასხვა ქიმიური კლასის ფუნგიციდებით დაბინძურების პროგნოზირება უკრაინის და სხვა ევროპულ ქვეყნების ნიადაგის და კლიმატის პირობებში და აღნიშნულის დამაზიანებელი ზეგავლენის განსაზღვრა ადამიანის ორგანიზმზე. სტატიაში მოყვანილია გამოკვლევის შედეგები და ლიტერატურის მონაცემები. ავტორების მიერ დადგენილია, რომ პესტიციდების უმრავლესობა ნაკლებად ან ზომიერად სტაბილურია უკრაინის პირობებში და მეტად სტაბილურია დასავლეთ და ჩრდილოეთ ევროპის ნიადაგის და კლიმატის პირობებში, რაც გამოწვეულია ამ რეგიონების ნიადაგის და კლიმატის თავისებურებებით. დადგენილია აგრეთვე, რომ ყველა გამოკვლეული პესტიციდი, გარდა ზომიერად მობილური პირიმეტანილისა, მიეკუთვნება არა- და ნაკლებადმობილურ ნაერთებს ნიადაგში.

THE AMOUNT OF POLYPHENOLS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF FRUITS OF DIFFERENT VARIETIES OF APPLE TREE-MALUS DOMESTICA L.

¹Gogia N., ²Bukia Z., ¹Atamashvili Ts., ¹Esaiashvili M., ¹Chkhikvishvili I.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology;
²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Institute of Morphology, Georgia

Apples everywhere known fruits, that attract special attention in many countries of the world. In apples main representatives of secondary compounds are polyphenols substances. Along with other compounds called polyphenols apples determine how useful these fruits in the prevention and treatment of many diseases [7,13]. Apple polyphenols are mainly flavonoids and phenylpropanoids. Among the main representatives of flavonoids are catechins, flavonols,

procyanidins and dihydrochalcones [6]. Among the most famous representative of phenylpropanoids is phloridzin [2]. Quantitative and qualitative content of polyphenols varies depending on the varieties of apples [8,10,15] and the way it base of small-scale. For the consumer apples, particularly for patients, it is important to know what varieties of apples contain the most, especially useful for human health. In addition, it is important to know which varieties of apples

have the greatest indicators of antioxidant activity. Correspondingly there are scientifically obtained knowledge and choice of those apples that are most efficiently help in prevention and treatment of chronic diseases. Previously we have studied, polyphenols and antioxidant activity of different varieties of apples fruit peel and pulp [9], and the number of chlorogenic acid in fruit juice of apples [4]. If a person has colitis, then it needs to clean up the fruit from the skin, because the rough is very difficult to digest cellulose. It can cause abdominal cramps and bloating. In some cases, people use apples juice, a joint consumption of apple juice natural antioxidants such as vitamin C and polyphenols might provide mild favorable effects on cardiometabolic markers, as compared to apple polyphenols alone [14]. Study of residue after extraction of the juice and the juice is very important in connection with the establishment of healthy substances content.

The aim of our study was to examine the content of polyphenol and antioxidant activity of the juice and fruit residue after extraction of the juice apples in Georgia endem and introduced varieties.

Material and methods. *Plant materials.* Objects were common in Georgia, local and introduced different varieties of apples. Including apple varieties endemic Kekhura and other introduced species are Golden, Start, Champion, Brotsky, Sinap, Antonovka and Green apple. Apple varieties are well adapted to Georgia and some of them are included in the national catalogue of varieties. Samples for analysis were collected in the phase of the consumer ripeness of fruits such as apples, when large quantities of accumulated nutrients and good organoleptic indicators.

Drugs and chemicals. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) was purchased from Sigma-Aldrich USA. Folin- Ciocalteu reagent was obtained from Merck, Germany. All other chemicals used in the study were of analytical grade.

Extraction of the plant material. The apples fruit residue after the extraction of juice samples were frozen at -20°C and stored until analysis. The frozen apples sample 5 g of residue after the extraction of juice add 20 ml 80% solution of alcohol and left for the extraction of the week. For preparation of apple juice were taken 100 g whole apples and squeezed juice out of apple. From the juice of the fruit (25 ml) take 5 ml measuring flask in the prevented 50 ml and make up to the mark.

Determination of total phenolic content. The samples took 0.5 ml and definition by the method of Folin-Ciocalteu. Determination of total polyphenols were using reagent Folin-Ciocalteu. For the definition 0.5 ml sample of the extract or juice was transferred to the 50 ml measuring flask and supplement with water to the mark. Then out of 50 ml 0.5

ml and have added 2.5 ml reagent Folin- Folin-Ciocolteu, then 7.5 ml of 20% solution of calcium carbonate (10 ml). The reaction mixture was incubated at room temperature for 30 min with intermittent shaking for color development. The absorbance of the resulting blue color was measured at 725 nm using double beam UV-VIS spectrophotometer (UV Analyst-CT 8200). The total phenolic contents were determined from the linear equation of a standard curve prepared with gallic acid. The content of total phenolic compounds expressed as mg/g gallic acid equivalent (GAE) of dry extract [9].

Determination of antioxidant activity by DPPH- scavenging assay. The antioxidant (antiradical) activity was determined on the method of measuring the time required for 50% of neutralizing the stable radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl [9]. It took 25 mg radical was dissolved in 1000 ml methanol and leave in the refrigerator until use. This took 3 ml violet solution placed in the tube to radical 10 ml and determine absorption spectrophotometer at 515 nm. Then to the 10 ml 5 μl sample was radical and after 5 minutes followed as a solution according to the spectrophotometer. 7 measurement results are obtained for the parallel data. The percentage of radical scavenging (%) was calculated by the following formula: % Free radical scavenging activity = $100 \times [\text{Absorbance of control} - \text{Absorbance of sample}] / \text{Absorbance of control}$. The time Sc^{-1} % of inhibition 50 % of DPPH radical - time, in seconds (Sc), that is required to neutralize 50% DPPH radical. Sc^{-1} is $1/S \times 100 = 100/S$ and $10 \times 1/\text{Sc}^{-1} \% = 10 \times 1/S \times 100 = 1000/S$.

The results are expressed as mean \pm SEM. Student's t-test was used to analyze level of statistical significance between groups. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and their discussion. The research results are presented on Table and Figs. 1-3. In the juice of fruits of different varieties of apples and the residue, after squeezing the juice content of polyphenols is presented in Table.

Which show that in all varieties, the amount of polyphenols in residue after squeezing the juice more than juice varieties. In the grades Apple green and the Brotsky the amount of polyphenols in residue after squeezing the juice and juice same, but in Sinap two times more than in juices.

Comparison of different Apple polyphenol, shows that the greatest amount of polyphenols is in the residue, after squeezing the juice varieties Kekhura and Antonovka. The greatest content of polyphenols in the juice in Kekhura, the smallest Sinap. The greatest content of polyphenols can also be observed in the residue, after squeezing the juice varieties Kekhura and smallest in grade Brocki.

Table. Contents of polyphenols in juice ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) and residue after the extraction of juice in the fruit ($\mu\text{g}/100\text{g}$ fresh weight) in the of different varieties of apples

| № | Sample | Juice Mean \pm SEM | Residue Mean \pm SEM |
|---|-------------|----------------------|------------------------|
| 1 | Kekhura | 4700 \pm 13.70 | 6240 \pm 7.21 |
| 2 | Antonovka | 4000 \pm 6.84 | 5600 \pm 10.04 |
| 3 | Start | 2800 \pm 7.01 | 3600 \pm 15.46 |
| 4 | Banan | 2700 \pm 12.53 | 3440 \pm 8.73 |
| 5 | Golden | 2400 \pm 10.02 | 3200 \pm 14.67 |
| 6 | Green apple | 2300 \pm 3.89 | 2400 \pm 8.26 |
| 7 | Brotsky | 2400 \pm 11.53 | 2300 \pm 5.47 |
| 8 | Sinap | 1500 \pm 7.26 | 2900 \pm 12.31 |

The largest number of polyphenols is in grade Kekhura and Antonovka that appropriately can be observed in their high antioxidant activity. Similar data were obtained from the skin and in pulp of apples of different varieties [4,9].

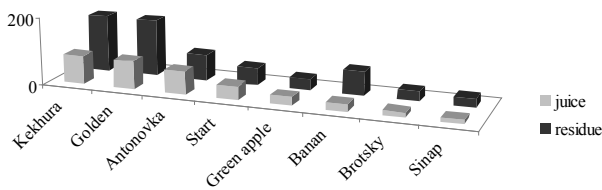


Fig. 1. The antioxidant activity (time $10 \times Sc^{-1}$ % of inhibition 50 % of DPPH radical) in the juice, and the residue after the extraction of juice of different varieties of apples using 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

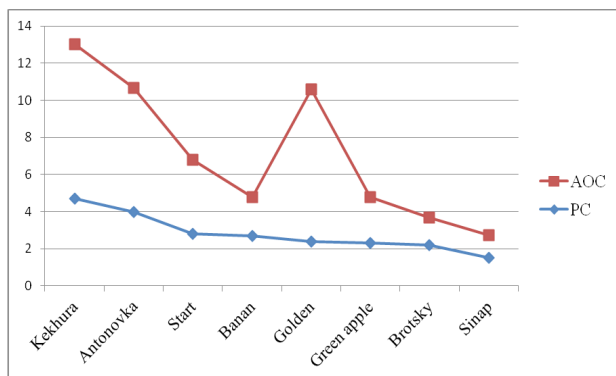


Fig. 2. The correlation between the content of polyphenol ($\text{mg}/100\text{ ml}$) and antioxidant activity (time Sc^{-1} % of inhibition 50 % of DPPH radical) in juice of different varieties of apples. (PC-polyphenols and AOC-antioxidant capacity)

In all grades improving antioxidant activity occurs in the following sequence the rest of the residue after the extraction of juice > juice. Analysis of antioxidant activity of different varieties of apples shows that the largest activity noted in the residue of the remaining after the extraction of juice varieties Kekhura and Golden. The antioxidant activity in grades Kekhura and Golden in all samples the highest and lowest in

grade of Sinap. Antioxidant activity of grade Banan in three times more, Kekhura, Golden, Brocki and Sinap twice more in residue after squeezing the juice than juice. Relationship between the content of polyphenol and antioxidant activity.

From Fig. 3 you can see that the amount of polyphenols is mostly correlated with antioxidant activity, except for varieties of Golden that can be clearly seen from the peak of the juice grades of Golden. In this case, despite the average content of polyphenols, antioxidant activity is high, almost, that is comparable with the grade of Kekhura (Table, Fig. 1-3).

It can be assumed that such a high activity is connected not only with the amount of polyphenols and vitamin C, with trace elements and other substances [3,5,11,12]. Along with this it is possible to explain the fact that the correlation between the amount of polyphenol and antioxidant activity conducted by neutralizing the DPPH radical is ambiguous, as other methods [5]. In General, you can point out that there has been a swing of sorts between biochemical parameters, perhaps this is due to the specificities of the class, with its geniology, ways of cultivation and breeding methods.

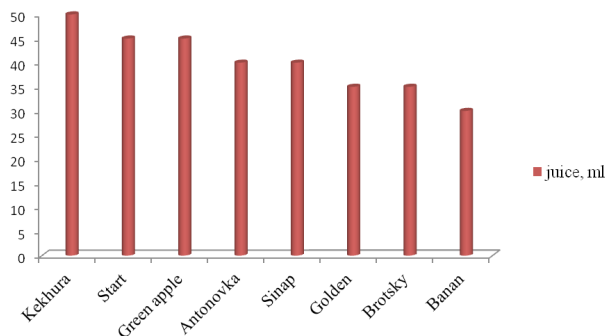


Fig. 3. Juice content (ml) in fruit of different varieties of apples

We also examined the output of juice from different cultivars. The largest juice content was in grade Kekhura 50 ml, then Start and Green Apple varieties to 45 mL. In other varieties still have less of juice. Juice yield is lowest in grade Banan.

Analysis fractions showed that between fruit varieties difference is low. Except for the varieties Kekhura and Antonovka the large number polyphenols and varieties on Kekhura and Golden in which high antioxidant activity. Especially the high content of polyphenols and antioxidant activity in residue after squeezing the juice in grade Kekhura. The same data suggested that extracts from industrial apple pomace were rich in polyphenols and exhibited potent antioxidant activity [1]. It follows that residue of the remaining after the extraction of juice apples, especially varieties Kekhura can be used as a source of phenolic antioxidants to prevent and treat chronic diseases.

Among the studied varieties in Georgian endemic grade “Kekhura” has the highest content of polyphenols, that surpasses even the alien class Antonovka and Banan. In the studied varieties of apples antioxidant activity in most varieties of apples Kekhura and Golden. The content of polyphenols in different varieties of apples is correlated with antioxidant activity. The exception is the sort of Golden, which with an average content of polyphenols, antioxidant activity is high.

High content of polyphenols and antioxidant activity, gives you the ability to use residue of the remaining after the extraction of juice apples to obtain biologically active supplements to prevent and treat many chronic diseases.

REFERENCES

1. Bai X, Zhang H, Ren S Antioxidant activity and HPLC analysis of polyphenol-enriched extracts from industrial apple pomace. *J Sci Food Agric*. 2013; 93(10): 2502-6.
2. Baldisserotto A, Malisardi G, Scalambra E, Andreotti E, Romagnoli C, Vicentini CB, Manfredini S, Vertuani S. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity of a new phloridzin derivative for dermo-cosmetic applications. *Molecules*. 2012; 17(11):13275-89.
3. Chinnici F., Bendini A., Gaiani A., Riponic C. Radical scavenging activities of peels and pulps from cv. Golden Delicious apples as related to their phenolic composition. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2004; 52: 4684–4689.
4. Chkhikvishvili I. D., Harebava G.I. Chicoric and chlorogenic acids in plant species from Georgia, *Applied Biochemistry and Microbiology* 2001; 37(2): 188-191.
5. Davey M.W., Keulemans J. Determining the potential to breed for enhanced antioxidant status in Malus: Mean inter- and intravarietal fruit vitamin C and glutathione contents at harvest and their evolution during storage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2004; 52: 8031–8038.

6. Farneti B, Masuero D, Costa F, Magnaglo P, Malnoy M, Costa G, Vrhovsek U, Mattivi F. Is there room for improving the nutraceutical composition of apple? *J Agric Food Chem*. 2015;63(10):2750-9.
7. Farzaei MH, Rahimi R, Abdollahi M The role of dietary polyphenols in the management of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Biotechnol*. 2015;16(3):196-210.
8. Fraternali D, Ricci D, Flamini G, Giomaro G: Volatile profile of red apple from Marche region (Italy). *Rec Nat Prod* 2011, 5:202–207.
9. Gogia N., Gongadze M., Bukia Z., Esaiashvili M., Chkhikvishvili I. Total polyphenols and antioxidant activity in different species of apples grown in Georgia. *Georgian Medical News* 2014; No 7-8 (232-233).
10. Iacopini P, Camangi F, Stefani A, Sebastiani L: Antiradical potential of ancient Italian apple varieties of Malus x domestica Borkh. in a peroxynitrite induced oxidative process. *J Food Comp Anal*. 2010; 23:518–524.
11. Lachman J., Orsak M., Pivec V., Kucera J. Effect of the year and storage on ascorbic acid content and total polyphenol content in three apple varieties. *Czech Journal of Food Sciences* 2000; 18: 71–74.
12. Rad AH, Falahi E, Ebrahimzadeh F. Recent patents on physical, mineral & organic. Acid composition of golden delicious and red delicious apples (malus x domestica borkh) grown in the west of Iran. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2014;6(2):93-9.
13. Serra AT, Rocha J, Sepodes B, Matias AA, Feliciano RP, de Carvalho A, Bronze MR, Duarte CM, Figueira ME. Evaluation of cardiovascular protective effect of different apple varieties - Correlation of response with composition. *Food Chem*. 2012;135(4):2378-86.
14. Soriano-Maldonado A, Hidalgo M, Arteaga P, de Pascual-Teresa S, Nova E. Effects of regular consumption of vitamin C-rich or polyphenol-rich apple juice on cardiometabolic markers in healthy adults: a randomized crossover trial. *Eur J Nutr*. 2014; 53(8):1645-57.
15. Vieira FG, Borges GS, Copetti C, Gonzaga LV, Nunes EC, Fett N: Activity and contents of polyphenolic antioxidants in the whole fruit, flesh and peel of three apple cultivars. *Arch Latinoam Nutr*. 2009; 59:101–106.

SUMMARY

THE AMOUNT OF POLYPHENOLS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF FRUITS OF DIFFERENT VARIETIES OF APPLE TREE-MALUS DOMESTICA L.

¹Gogia N., ^{1,2}Bukia Z., ¹Atamashvili Ts., ¹Esaiashvili M., ¹Chkhikvishvili I.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Institute of Morphology, Georgia

This article presents data on the content of phenolic compounds and antioxidant activity of the juice and residue,

after squeezing the juice in the fruit of different varieties of Apple tree-*Malus domestica* L. The high content of phenolic compounds and antioxidant activity is characterized by endemic grade Kekhura, compared with introduced varieties. Found that in the fruit all varieties of apples mainly there is a correlation between the content of phenolic compounds and antioxidant activity, except for fruit varieties of Golden, in which the average measurement of polyphenols fixed high antioxidant activity. Shows that in residue, after squeezing the juice content of high content of phenolic compounds and antioxidant activity, which implies its use as biologically active additives for prevention and treatment of chronic diseases.

Keyword: polyphenols, antioxidant activity, apple different varieties.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛОДОВ РАЗНЫХ СОРТОВ ЯБЛОНИ-MALUS DOMESTICA L.

¹Тогия Н.Н., ^{1,2}Букия З.М., ¹Атамашвили Ц.А.,
¹Эсаиашвили М.Н., ¹Чхиквишвили И.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии;
²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии, Грузия

В статье представлены данные о содержании фенольных соединений и антиоксидантной активности сока и остатка, после отжима сока в плодах разных сортов яблони - *Malus domestica* L. Самым большим содержанием фенольных соединений и антиоксидантной активностью характеризуется эндемный сорт кехура, по сравнению с интродуцированными сортами. Установлено, что в плодах всех сортов яблок существует корреляция между содержанием фенольных соединений и антиоксидантной активностью, за исключением плодов сорта голден, в котором при среднем показателе

полифенолов, выявлена высокая антиоксидантная активность. Выявлено, что в остатке, после отжима сока, при большом содержании полифенолов наблюдается высокая антиоксидантная активность, что предполагает перспективность его использования как биологически-активной добавки, для профилактики и лечения хронических заболеваний.

რეზიუმე

ვაშლის *Malus domestica* L სხვადასხვა ჯიშის ნაყოფის პოლიფენოლების რაოდენობა და ანტიოქსიდანტური აქტივობა

¹ნ. თოგია, ^{1,2}ზ. ბუკია, ¹ც. ათამაშვილი,
¹მ. ესაიაშვილი, ¹ი. ჩხიკვიშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; ²თბილისის ი. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

სტატიაში წარმოდგენილია კვლევის შედეგები ვაშლის - *Malus Domestica* სხვადასხვა სელექციური ჯიშის წვენი და ნარჩენის პოლიფენოლების რაოდენობის და ანტიოქსიდანტური აქტივობის შესახებ. დადგენილია, რომ ქართული ვაშლის ჯიშ „კეხურაში“, არის პოლიფენოლების ყველაზე დიდი რაოდენობა და მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა. ვაშლის ნაყოფში შემავალი პოლიფენოლების რაოდენობა, ძირითადად, კორელაციაშია მათ ანტიოქსიდანტურ აქტივობასთან. გამონაკლისს წარმოადგენს ჯიშში “გოლდენი”, რომელშიც, პოლიფენოლების საშუალო რაოდენობის ფონზე, ფიქსირდება მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა. ნაჩვენებია, რომ ვაშლის ნაყოფის წვენი გამოწურვის შემდეგ ნარჩენები შეიცავს პოლიფენოლების დიდ რაოდენობას და მაღალ ანტიოქსიდანტურ აქტივობას, რაც განაპირობებს ადამიანის ქრონიკული დაავადებების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისათვის ნარჩენიდან ბიოლოგიურად აქტიური დანამატის დამზადების პერსპექტივას.

* * *