

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 11 (260) Ноябрь 2016

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (260) 2016

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

Нина 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), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елена Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогебашвили, Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия,
Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе,
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

Nina Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsy (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), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Elene Giorgadze, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, 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. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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:

Камышанский Е.К., Костылева О.А., Мусабекова С.А., Тусупбекова М.М., Копобаева И.Л. ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ: ВОЗМОЖНОСТЬ ЛАТЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	7
Васильев Д.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГИПЕРНАТРИЕМИИ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	12
Хачатрян А.С. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН.....	17
Хачатрян А.С. ОБОСНОВАНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАТОМ ЯИЧНИКА	22
Beriashvili S., Nikolaishvili M., Mantskava M., Momtsemlidze N., Franchuk K. CHANGES IN TOOTH HARD TISSUE MINERALIZATION AND BLOOD RHEOLOGY IN HEALTHY ADOLESCENTS AND THOSE WITH THYROID DYSFUNCTION	28
Abrahamovych O., Abrahamovych M., Tolopko S., Fayura O., Ferko M. CHARACTER AND FREQUENCY OF THE VARIATIONS OF CO- AND POLYMORBID SYNTROPIC EXTRAHEPATIC LESIONS AND THEIR DEPENDENCE ON THE HEPATOPULMONARY SYNDROME SEVERITY DEGREE IN CIRRHOTIC PATIENTS	34
Tsagareli Z., Kvachadze T., Melikadze E., Metreveli L., Nikobadze E., Gogishvili L. HURTLER CELLS IMMUNOHISTOCHEMICAL ACTIVITIES IN HASHIMOTO THYROIDITIS PARENCHYMA.....	42
Botchorishvili I., Sharashidze N., Pargalava N., Pagava Z., Saatashvili G. DIFFERENCES IN ECG CHARACTERISTICS AND CO-MORBIDITIES AMONG PATIENTS WHO UNDERWENT ELECTIVE SURGICAL REPAIR	47
Цискаришвили Н.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И., Читанава Л.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ФОТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВИТИЛИГО	52
Курбанова З.Т., Бахшалиев А.Б., Байрамов Р.И., Исмаилзаде Д.М. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	57
Semianchuk V., Haridzhuk L., Bobrykovych O. INDICATORS OF PHAGOCYTIC COMPONENT AND SECRETORY IGA IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA SECONDARY TO UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA.....	61
Закревский А.Н., Карапетян О.Ю., Агашков В.С., Косенко К.А. УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	68

Юсифов З.А., Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНТИБИОТИКА ЦЕФТРИАКСОН ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА, ДЕПОНИРОВАННОГО В АУТОЛОГИЧНЫХ ЭРИТРОЦИТАХ И ЛЕЙКОЦИТАХ КРОЛИКА	74
Ахвледиани Л.Т., Коиava Т.Н., Ломгадзе Л.Б., Джохадзе М.С., Мсхиладзе Л.В., Берашвили Д.Т., Бакуридзе А.Д. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ФИТОПРЕПАРАТОВ И АНТИБИОТИКОВ	79
Korshun M., Dema O., Kucherenko O., Korshun O., Garkavyi S., Pelio I., Antonenko A., Velikaia N. PREDICTING OF RISKS OF GROUNDWATER AND SURFACE WATER POLLUTION WITH DIFFERENT CLASSES OF HERBICIDES IN SOIL IN EASTERN EUROPE CLIMATE CONDITIONS	86
Клименко Т.М., Сердцева О.А., Сандуляк Т.В., Закревский А.Н., Карапетян О.Ю. ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕОНАТОЛОГИИ В РЕЗИДЕНТУРЕ	90
Myronchenko S., Naumova O., Zvyagintseva T. THE IMPACT OF ULTRAVIOLET IRRADIATION ON MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF SKIN IN GUINEA PIGS	95

НАУКА

**ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ:
ВОЗМОЖНОСТЬ ЛАТЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)**

Камышанский Е.К., Костылева О.А., Мусабекова С.А., Тусупбекова М.М., Копобаева И.Л.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Неблагоприятные внутриутробные условия развития плода ассоциируются с высоким риском антенатальной гибели плода в доношенном сроке, младенческой смертностью, а также развитием заболеваний в постнатальном периоде [14]. При монохориальной близнецовой беременности одним из наиболее распространенных неблагоприятных условий внутриутробного развития обоих плодов, сопровождающихся гипоксией и антенатальной асфиксией плода, является фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) [17]. Данное осложнение характеризуется сбросом крови от одного плода к другому вследствие сформированных сосудистых анастомозов в плаценте.

На основании ранее опубликованных результатов исследований [7-9,11,14-16] известно, что сосудистые анастомозы присутствуют во всех монохориальных плацентах и являются поверхностными (лежащими на поверхности хориальной пластинки) или глубокими (в субхориальном пространстве плацентарной паренхимы). Наиболее важное клиническое значение имеют артерио-венозные анастомозы, тогда как значение артерио-артериальных и вено-венозных анастомозов в развитии ФФТС остается спорным и неизученным [6,17,18,20,24]. Однако, даже при наличии поверхностных и глубоких сосудистых анастомозов ФФТС развивается только в 10-15% случаев; причины развития ФФТС по сей день остаются невыясненными [11].

В настоящее время, с учетом особенностей клинического течения выделяют две формы синдрома: острую, развивающуюся только во время родов и хроническую с клинической манифестацией к 22 неделям беременности [12]. При острой форме ФФТС близнецы незначительно отличаются по массе и длине тела, однако у одного развивается полицитемия и гиперволемия, а у другого – анемия и гиповолемия. Хроническая форма характеризуется значительной (20% и более) диспропорцией массы плодов донора и реципиента, развитием задержки внутриутробного развития плода-донора, макросомией плода-реципиента и полиурией у плода-реципиента с развитием полигидрамниона [11,16]. При этом одним из ведущих методов визуализации патологии в системе «мать-плацента-плод» используется ультразвуковое исследование, являющееся плановой (базовой)

диагностической процедурой в программе ведения беременности [4].

Целью исследования явилось описание клинического случая латентного (скрытого) фето-фетального трансфузионного синдрома с декомпенсацией в доношенном сроке беременности и антенатальной асфиксией плода-донора до наступления родов.

Материал и методы. Случай из практики. Изучена история родов беременной К., 37 лет. Монохориальная биамниотическая плацента зафиксирована в 4% нейтральном буферном формалине с последующей стандартизированной вырезкой, маркировкой репрезентативных диагностически значимых фрагментов плаценты [23]. Макроскопическое и гистологическое исследование плаценты проведено в соответствии с требованиями М. Vogel [21,22]. Макроскопическое исследование плаценты проведено инъекционным методом окрашивания сосудов хориальной пластинки, выявлено наличие вено-венозного анастомоза между частями плаценты обоих плодов. Плацента была разделена в «васкулярном экваторе» на две промаркированные части от соответствующих плодов. Гистологическими критериями развития и созревания ворсин явились степень ветвления, дифференцировка стромы, васкуляризация и образование синцитиокапиллярных мембран [5]. В таблице 1 приведены основные клинические и морфологические данные обеих частей плаценты, мертворожденного и живорожденного плодов.

Результаты и их обсуждение. Беременная К., 37 лет, беременность первая, монохориальная биамниотическая двойня. Течение беременности физиологическое, ведение беременности в соответствии с клиническими протоколами. В доношенном сроке беременности 38+0 недель роженица была доставлена в родильное отделение ввиду дородового разрыва плодных оболочек. Проведенное ультразвуковое исследование показало антенатальную гибель одного из плодов. Посредством кесарева сечения был рожден первый живой плод, массой 2534,0 гр, оценка по шкале Апгар – 8-9 баллов с умеренным количеством светлых околоплодных вод, извлечен второй мертвый плод, массой 2071,0 гр. с явлениями мацерации кожного покрова и зелеными околоплодными водами.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика монохориальной диамниотической плаценты мертворожденного и живорожденного плодов

Критерии	I*	II*
Срок беременности	38+0	38+0
Вес, гр.	194,0	316,0
Зрелость плаценты	незрелая	зрелая
Терминальные ворсины	дефицит	норма
Синцитиокапиллярные мембраны	дефицит	норма
Незрелые промежуточные ворсины	>30%	< 10%
Сосудистый анастомоз		
Артерио-артериальный	-	-
Артерио-венозный	-	-
Вено-венозный	+	+
Особенности пуповины	норма	норма
Количество амниотических вод	норма	норма
Клинические данные плода		
Вес, гр.	2071,0	2534,0
Рост, см.	49,0	50,0
Апгар	0	8-9
Аntenатальная асфиксия	+	-

* - часть плаценты плода-донора; ** - часть плаценты плода-реципиента

Гистологическое исследование части плаценты плода-донора выявило незрелый фенотип ворсинчатого дерева, персистенцию незрелых форм ворсинок, слабую степень формирования капиллярного русла и выраженный дефицит синцитиокапиллярных

мембран (рис. 1а,б), тогда как часть плаценты плода-реципиента характеризовалась зрелым фенотипом с преобладанием терминальных ворсинок, активным ангиогенезом с формированием нормального количества синцитиокапиллярных мембран (рис. 2а,б).

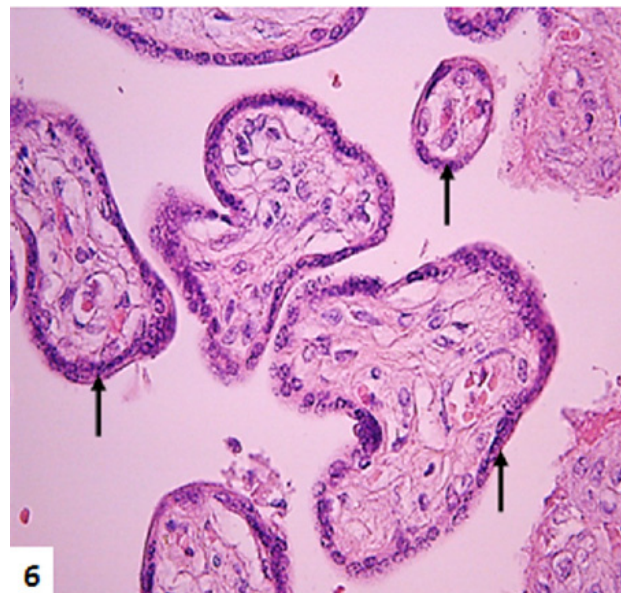
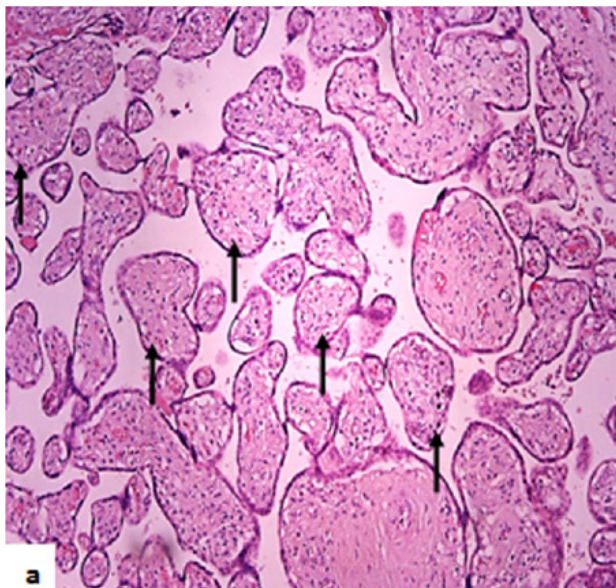


Рис. 1. Незрелый гистологический фенотип плаценты плода-донора; стрелками указаны:
а - персистенция незрелых форм ворсинок хориона;
б - синцитиотрофобласт, циркулярно выстилающий ворсинки хориона.
Окраска гематоксилином и эозином, а - x100, б - x400

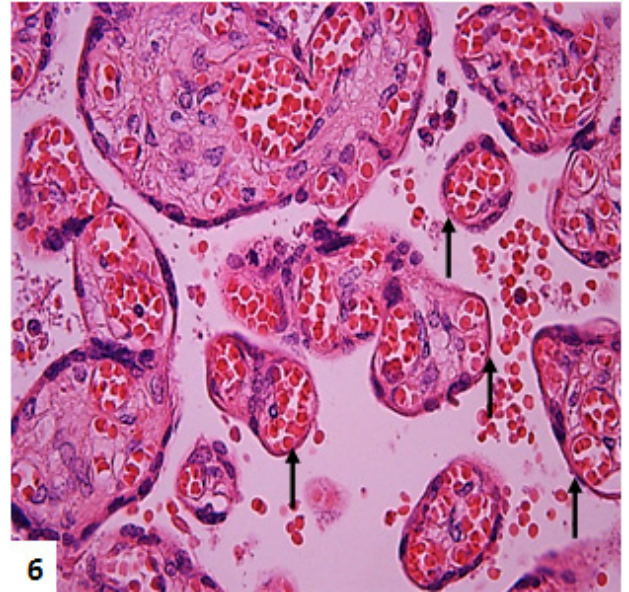
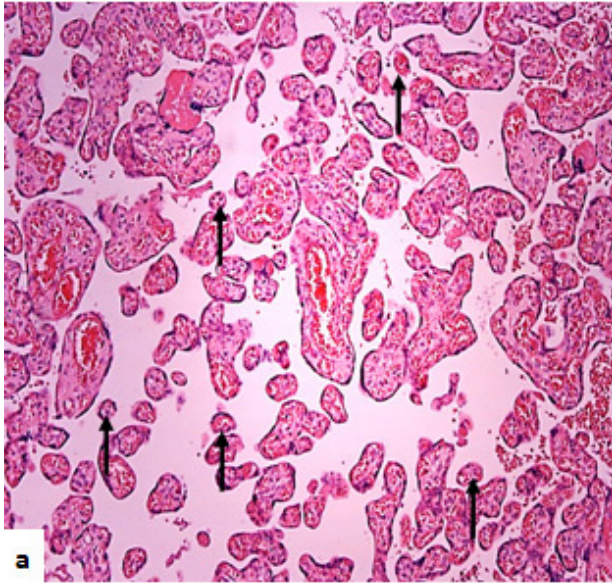


Рис. 2. Зрелый гистологический фенотип плаценты плода реципиента; стрелками указаны: а - терминальные ворсинки хориона; б - синцитиокапиллярные мембраны).
Окраска Гематоксилином и эозином, а - $\times 100$, б - $\times 400$

В статье представлен клинический случай монохориальной биамниотической плаценты с поверхностным вено-венозным анастомозом от многоплодной беременности и с антенатальной асфиксией одного плода в доношенном сроке. Предполагаем, что в данном случае антенатальная асфиксия одного плода обусловлена острой декомпенсацией ФФТС посредством обнаруженного вено-венозного анастомоза при морфологическом исследовании плаценты.

В ранее опубликованных работах [11,12] показано, что хронический ФФТС ассоциируется с диспропорциями массы плодов от 20% и более. Дискордантный рост плодов ассоциируется с тенденцией к олигогидрамниону у плода-донора и полигидрамниону у плода-реципиента, отсутствием визуализации мочевого пузыря у плода-донора и генерализованными отеками у плода-реципиента [1,2,3,22]. Однако, в представленном клиническом случае дискордантного роста плода-донора и плода-реципиента не выявлено, диспропорция массы плодов составила менее 20%. Более того, количество околоплодных вод обоих плодов оставалось в норме. Следует предположить, что в данном случае имеет место развитие острого ФФТС, что согласуется с ранее опубликованными данными [2,3,6,7,11-14, 16-18], где авторы показали отсутствие значительных массо-ростовых различий между плодами и диспропорциональным содержанием околоплодных вод при данной форме синдрома. Однако, как было выше отмечено, острый ФФТС развивается в период родов. Особенность представленного клинического случая состоит в том, что острая фаза ФФТС развилась до наступления периода родов и проявилась в виде тяжелой внутриутробной асфиксии одного плода.

Особенностями морфологии плаценты данного клинического случая являются также патноморфические признаки хронической формы ФФТС. В проведенных ранее работах описываются специфические особенности морфологии монохориальной плаценты с хроническим ФФТС, характеризующиеся значительно большей массой и зрелым гистологическим фенотипом плаценты плода-реципиента в сравнении с плацентой плода-донора, что ассоциируется с незрелым гистологическим фенотипом ворсинчатого дерева и меньшим весом плаценты [11,19], что полностью соответствует характеру повреждений в нашем случае (таблица 1). Гистологическое строение плаценты плода-донора отражает выраженное снижение активности диффузии между интервиллезной и фетальной кровью с последующей задержкой развития, тогда как плацента плода-реципиента характеризуется зрелым гистологическим фенотипом, который ассоциируется с механизмами перфузии и диффузии крови в норме, более того, у плода-реципиента незрелые промежуточные ворсины составляют 10% против 30% у плода-донора.

В результате проведенного исследования показано, что в описанном случае имеется несоответствие между клиническими данными (отсутствие признаков хронического или острого ФФТС) и морфологической картиной монохориальной плаценты, которая ассоциируется с хронической формой ФФТС.

Таким образом, представленный случай из клинической практики интересен как латентная (скрытая) форма ФФТС с острой декомпенсацией в доношенном сроке беременности, которая ассоциируется с персистенцией вено-венозного анастомоза. Однако, данное положение

требует дополнительных доказательств, что в перспективе обеспечит раннюю стратификацию гетерогенной популяции беременных с определением индивидуального риска развития различных форм ФФТС с превенцией декомпенсации в доношенном сроке гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р.Я., Сафонова И.Н., Лукьянова И.С. Допплерометрия сосудов фетоплацентарного комплекса: диагностика плацентарных нарушений. Новое слово. 2008; 52-56.
2. Гусева О.В. Фето-фетальный трансфузионный синдром: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 2000; 1: 7-17.
3. Харкевич О.Н., Семенчук В.Л. Обоснование критериев и тактики ранней пренатальной диагностики фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной беременности. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 16: 128-132.
4. Шаповалова А.Г. Ультразвуковое исследование как высший уровень клинической диагностики. Медицина и экология 2013; 1: 11-14.
5. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. Pathology of the human placenta. 5th ed. New York: Springer; 2006.
6. Bermudez C., Becerra C.H., Bornick P.W., Allen M.H., Arroyo J, Quintero R.A. Placental types and twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 489-94.
7. Denbow M.L., Cox P., Taylor M., Hammal D.M., Fisk N.M. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182: 417-26.
8. De Paepe M.E., Burke S., Luks F.I., Pinar H., Singer D.B. Demonstration of placental vascular anatomy in monochorionic twin gestations. Pediatr Dev Pathol. 2002; 5: 37-44.
9. De Paepe M.E., Shapiro S., Greco D., Luks V.L., Abellar R.G., Luks C.H., Luks F.I. Placental markers of twin-to-twin transfusion syndrome in diamniotic-monochorionic twins: A morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses. Placenta 2010; 31: 269-76.
10. Dudenhausen JW., Maier R.F. Perinatal Problems in Multiple Births. Deutsches Ärzteblatt International. 2010; 107(38): 663-8.
11. Galea P., Scott J.M., Goel K.M. Feto-fetal transfusion syndrome. Archives of Disease in Childhood. 1982; 57: 781-94.
12. Hajric-Egic A., Mikovic Z., Filimonovic D., Cirovic A. Twin transfusion syndrome--diagnosis and prognosis. Srp Arh Celok Lek. 2013; 131: 17-20.
13. Jansson T., Powell T.L. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. Clin Sci. 2007; 113: 1-13.
14. Lewi L., Van Schoubroeck D., Gratacos E., Witters I., Timmerman D., Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. Current Opinion In Obstetrics. 2003; 15: 177-194.
15. Ortibus E., Lopriore E., Deprest J., Vandenbussche F.P., Walther F.J., Diemert A., Hecher K., Lagae L., De Cock P., Lewi P.J., Lewi L. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200: 491-498.
16. Sonntag J., Schollmeyer T., Waltz S., Schüppler U., Weissner D., Gaude M. Acute and chronic feto-fetal transfusion syndrome. Klin Padiatr. 1997; 209: 321-7.
17. Taylor M.J., Denbow M.L., Duncan K.R., Overton T.G., Fisk N.M. Antenatal factors at diagnosis that predict outcome in twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183: 1023-8.
18. Umur A., van Gemert M.J., Nikkels P.G., Ross M.G. Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses. Placenta 2002; 23: 201-9.
19. Van Winden K.R., Quintero R.A., Kontopoulos E.V., Korst L.M., Llanes A., Chmait R.H. Decreased Total Placental Mass Found in Twin-Twin Transfusion Syndrome Gestations with Selective Growth Restriction. Fetal Diagn Ther. 2016; 40(2): [Epub ahead of print].
20. Villiers S., Zhao D., Cohen D., Zwet E., Duan T., Oepkes D., Lopriore E. Correlation between veno-venous anastomoses, TTTS and perinatal mortality in monochorionic twin pregnancies. Placenta 2015; 5: 603-6.
21. Vogel M. Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1996.
22. Vogel M., Kloppel G., Kreipe H., Remmele W. Pathologie der Plazenta: Spatschwangerschaft und fetoplazentare Einheit. Pathologie. Heidelberg: Springer-Verlag; 2013; 39: 519.
23. Westra W.H., Hruban R.H., Phelps T.H., Isacson C. Surgical Pathology Dissection: an illustrated guide, second edition. Springer; 2002:166-70.
24. Zhao D., Cambiaso O., Otaño L., Lewi L., Deprest J., Sun L.M., Duan T., Oepkes D., Shapiro S., De Paepe M., Lopriore E. Veno-venous anastomoses in twin-twin transfusion syndrome: A multicenter study. Placenta 2015; 8: 911-4.

SUMMARY

TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME: THE POSSIBILITY OF LATENT FLOW (CASE REPORT)

Kamyshanskiy E., Kostyleva O., Musabekova S., Tussupbekova M., Kopobaeva I.

Karaganda State Medical University

The early diagnosis of the Twin-To-Twin transfusion syndrome (TTTS) carries benefits of the better survivor for the fetus-donor; but at the same time there are obvious practical impediments to diagnose the condition earlier in the course of a pregnancy. That's why this particular problem in practical medicine requires in depth investigation to clarify casual factors, and specify tactical approach to the

prospective patients which in turn will lead to prevention of the fetal death and damage and improvement of fetal survivor in any form of TTTS.

The TTTS is one of the complications of a monochorionic pregnancy leading to fetal distress and certain developmental abnormalities as well as worse prognosis for the survival for the affected twin. Previous scientific researches established two major forms of TTTS: chronic – which develops over period of time during the course of the pregnancy and acute - which can develop during the labor itself.

This scientific article represents description and analysis of the clinical case of the monozygotic (identical) twin pregnancy characterized by antenatal asphyxia of one of the fetuses at the full-term with unclear clinical etiology but with all morphological characteristics specific for TTTS for monochorionic diamniotic pregnancy.

Analyzing the data from this clinical case we have decided that there are latent forms of TTTS which can manifest in the third trimester of the pregnancy.

Keywords: twin-to-twin transfusion syndrome, bi-amniotic monochorionic placenta, veno-venous anastomosis.

РЕЗЮМЕ

ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ: ВОЗМОЖНОСТЬ ЛАТЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Камышанский Е.К., Костылева О.А., Мусабекова С.А., Тусупбекова М.М., Копобаева И.Л.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Проблема фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС) по сей день является актуальной, так как представляет повышенный риск антенатальной гибели плода-донора, ввиду объективных трудностей в диагностике и требует дальнейшего изучения, выяснения причин и совершенствования своевременной антенатальной верификации различных форм ФФТС. ФФТС является осложнением, способствующим развитию заболеваемости новорожденных и внутриутробной гибели плодов при монохориальной близнецовой беременности. Существуют две формы ФФТС: хроническая форма с манифестацией клинических признаков во время беременности и острая форма, развивающаяся только во время родов.

В статье описан клинический случай монозиготной близнецовой беременности с антенатальной асфиксией одного плода в доношенном сроке неясной этиологии по клиническим данным, но с патогно-

моничными морфологическими характеристиками ФФТС монохориальной биамниотической плаценты. Описываемый морфологический паттерн монохориальной биамниотической плаценты обычно ассоциирован с манифестными формами ФФТС, однако, в представленном клиническом случае клинические проявления ФФТС не наблюдались.

Таким образом, на основании представленного клинического случая, авторы предполагают существование клинически латентных (скрытых) форм ФФТС с декомпенсацией в третьем триместре.

რეზიუმე

ფეტოფეტალური ტრანსფუზიური სინდრომი: ლატენტური მიმდინარეობის შესაძლებლობა (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

ე. კამიშანსკი, ო. კოსტილევა, ს. მუსაბეკოვა, მ. ტუსუპბეკოვა, ი. კოპობაევა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

ფეტოფეტალური ტრანსფუზიური სინდრომი (ფფტს) საკმაოდ აქტუალური პრობლემაა, ვინაიდან ობიექტურად რთული დიაგნოსტიკის გამო წარმოადგენს ნაყოფი-დონორის ანტენატალური სიკვდილის რისკ-ფაქტორს. შესაბამისად, იგი ღრმა შესწავლას, დაავადების გამომწვევე მიზეზების გამოკვლევას და ფფტს-ის სხვადასხვა ფორმის დროული ანტენატალური ვერიფიკაციის მეთოდების სრულყოფას მოითხოვს.

ფფტს ერთ-ერთი გართულებაა, რომელიც ხელს უწყობს ახალშობილებში დაავადების განვითარებას, მონოქორიული ტყუპით ორსულობის შემთხვევაში კი - ნაყოფის მუცლადყოფნის პერიოდში სიკვდილს. განიხილება ფფტს-ის ორი ფორმა: ქრონიკული - კლინიკური ნიშნების მანიფესტაციით ორსულობის დროს და მწვავე - ვითარდება მხოლოდ მშობიარობის დროს.

სტატიაში აღწერილია მონოზიგოტური ტყუპით ორსულობის შემთხვევა ერთი ნაყოფის ანტენატალური ასფიქსიით სრულ ვადაზე - კლინიკური მონაცემებით დაუდგენელი ეტიოლოგიით, მაგრამ ფფტს-ის მონოქორიული ბიამნიონური პლაცენტის პათოგნომური მორფოლოგიური მახასიათებლებით. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს კლინიკური სურათის შეუსაბამობა ფფტს-ის მანიფესტურ ფორმებთან ასოცირებული მონოქორიული ბიამნიონური პლაცენტის სტერეოტიპურ მორფოლოგიურ პატერნთან.

ავტორების აზრით, წარმოდგენილი კლინიკური

შემთხვევა იძლევა ფგტს-ის კლინიკურად ლატენ-ტური (ფარული) დეკომპენსირებული ფორმების

არსებობის ვარაუდის საფუძველს ორსულობის მესამე ტრიმესტრში.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГИПЕРНАТРИЕМИИ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Васильев Д.В.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Нейрохирургическая патология, в частности, опухоли головного мозга, нередко вызывают ряд гормональных нарушений, влекущих, в свою очередь, изменения водно-электролитного баланса, коррекция которого общепринятыми схемами и алгоритмами интенсивной терапии является затруднительной ввиду вовлечения в патологический процесс одновременно нескольких звеньев нейро-эндокринных нарушений.

Комплексная терапия предусматривает нормализацию солевого компонента вне- и внутриклеточного сектора и поддержание нормоволемического статуса, как необходимого звена для оптимального гомеостаза организма [1,3,4,5].

Патофизиологические взаимосвязи, приводящие к электролитным расстройствам при опухолях головного мозга, особенно при поражении гипоталамо-гипофизарной области, трансформируются в определенные симптомокомплексы, приводящие к нарушению секреции глюкокортикоидов, минералокортикоидов, дисбалансу основных катионов плазмы крови – натрия, калия, кальция, магния [3,4,7,8].

Патологические изменения, запущенные при прогрессировании опухолевого процесса, нередко сохраняются и в послеоперационном периоде в связи с периперационным отёком головного мозга или его структур, находящихся в паратуморозной области.

В литературных источниках имеется информация, свидетельствующая, что схожие нарушения водно-электролитного баланса, в частности, гипернатриемия, гипокалиемия и/или полиурия встречаются также и при различных локализациях опухолей головного мозга (аденома, краниофарингиома, глиобластома), а данные изменения обусловлены генерализацией его отека и распространением на хиазмально-селлярную область [6,8,9].

Патофизиологические механизмы, приводящие к гипернатриемии, гипокалиемии и полиурии, как правило, заключаются, в пониженной выработке гипоталамусом

антидиуретического гормона (АДГ) и, соответственно, в малом его поступлении из задней доли гипофиза в кровотоки. Снижение реабсорбции воды в дистальном отделе почечных канальцев приводит к формированию несахарного диабета, сопряженного с гипернатриемией и гипокалиемией.

Вторым механизмом, способствующим развитию гипернатриемии и гипокалиемии, является «вторичный» гиперальдостеронизм, обусловленный повышенной секрецией гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ) (опухоль в стадии декомпенсации, перитуморозный отёк головного мозга после операции), вызывающего выброс в кровотоки альдостерона из клубочковой зоны коры надпочечников [6,9].

В последнее время для ликвидации гипернатриемии используются сбалансированные кристаллоидные растворы, эффективность которых не раз подтверждалась в ряде научных исследований [1,3,5,8]. В этом плане наиболее эффективным в рамках временного фактора и качественной составляющей представляется раствор стерофундина, изотоничного по отношению к плазме и являющегося источником буферного карбоната в виде комбинации малата и ацетата.

Согласно литературным источникам [2,4,5,8], использование данного раствора на фоне применения остального комплекса интенсивной терапии во многих случаях позволяет стабилизировать электролитные нарушения, прервав патофизиологическую «цепь» нейро-гормональных нарушений.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилась оценка эффективности стерофундина в рамках комплексной терапии гипернатриемии у нейрохирургических пациентов после операционного вмешательства по поводу опухолевого процесса головного мозга.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов кислотно-щелочного состояния (КЩС), биохимического обследования, тактики интенсивной

терапии 43 пациентов (мужчин 31, женщин 12, средний возраст $44,3 \pm 4,5$ года), прооперированных по поводу опухоли головного мозга гипоталамо-гипофизарной локализации со стойкими лабораторными проявлениями гипернатриемии в периоперационном периоде. Структурное распределение пациентов в соответствии с морфологическим характером опухолевого процесса черепа и головного мозга представлено на рис.

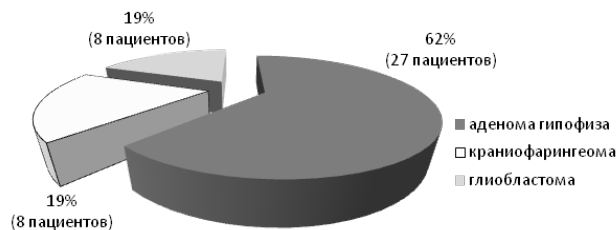


Рис. Структурное распределение пациентов по морфологическому характеру опухолевого процесса черепа и головного мозга

Представленная диаграмма отражает преобладание в структуре нозологии аденомы гипофиза (62%), что косвенно свидетельствует о преобладающем значении нарушений в гипофизарно-гипоталамической зоне при развитии гипернатриемии.

Для достоверной оценки эффективности проводимой интенсивной терапии пациенты были разделены на 2 группы: в I (исследуемую) группу вошли 19 пациентов, у которых для коррекции гипернатриемии использовался стерофундин с изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 3:1. Объем стерофундина составил 800,0-1500,0 мл/сут, соответственно, в зависимости от степени гипернатриемии. Общий объем вводимой жидкости, включая коллоидные растворы и препараты для энтерального питания, составил 2000,0-3200,0 мл/сут.

II (контрольную) группу составили 24 больных, которым коррекцию гипернатриемии проводили путем внутривенного введения 0,45% гипотонического раствора натрия хлорида (в сочетании с 5% раствором глюкозы на фоне применения салуретиков (лазикс 80-160 мг/сут в/в). Верошпирон (300 мг/сут через зонд или перорально при сохранении глотания) дополнял терапию в случае стойкой гипернатриемии (свыше 160 ммоль/л в течение двух суток послеоперационного периода).

Среднесуточный объем внутривенно вводимой жидкости составил 2000,0-2700,0 мл при неусвоении пациентом энтерального питания или быстром истощении ($n=15$). При возможности зондового введения жидкости и её усвоения ($n=9$) данный объем вводился через назогастральный зонд или перорально. Использование лазикса было аргументировано его салуретическим эффектом и попыткой нивелировать гипернатриемию данным фармакологическим действием.

Независимо от проводимой терапии, в обеих группах при установлении диагноза несахарного диабета, назначался минирин (0,2-0,4 мг/сут до появления клинического эффекта в виде регресса полиурии, стабилизации уровня калия и натрия плазмы крови).

Для достоверной оценки эффективности коррекции гипернатриемии в обеих группах, помимо мониторинга уровня натрия (Na^+) плазмы, наблюдалась динамика концентрации калия (K^+), хлора (Cl^-) плазмы, так как их количественные колебания дополнительно указывали на тяжесть электролитных расстройств, характер нарушений КЩС и определяли дальнейшую тактику интенсивной терапии.

Кислотно-основное состояние отражали ведущие критерии данной системы – pH крови, концентрация буферного гидрокарбонат-иона (HCO_3^- , ммоль/л), дефицит или избыток буферных оснований (BE, ммоль/л).

Концентрация HCO_3^- ионов крови, в совокупности, позволяла определить анионный интервал (АИ) по формуле: $\text{Na}^+ - \text{K}^+ (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$, что способствовало не только оценке динамики данных катионов, но и их физиологической взаимосвязи, определяющей изменения в лечебной тактике.

Статистическая обработка данных проводилась непараметрическим методом посредством коэффициента соответствия Пирсона χ^2 . Тенденцию к достоверности принимали при коэффициенте вероятности генеральной ошибки (p) менее либо равной 0,05 (5%). Для статистического анализа данных и оформления работы использовались операционная система Microsoft Windows, программы Word, Excel и пакет прикладных программ BIOSTAT. Корреляционная зависимость между группами осуществлялась с помощью теста Вилкоксона с поправкой Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. В I группе на фоне проводимой терапии наблюдалась отчётливая тенденция к снижению концентрации натрия плазмы (исходный среднестатистический уровень - $151,7 \pm 0,6$ ммоль/л) уже к середине вторых и началу третьих суток послеоперационного периода с достоверным достижением результативности до $139,8 \pm 0,4$ ммоль/л.

Полиурия, наблюдавшаяся у 3 (6%) пациентов на 2 сутки после операции, привела к гипокалиемии ($3,5 \pm 0,2$ ммоль/л при исходном уровне $4,9 \pm 0,3$ ммоль/л), потребовавшей назначения калия хлорида. Нормализацию диуреза, помимо коррекции гипернатриемии, удавалось достигнуть также назначением минирина.

Средняя величина АИ у пациентов I группы составила $18,9 \pm 0,3$ ммоль/л, что было обусловлено относительно

высоким значением буферного карбоната ($23,1 \pm 0,4$ ммоль/л) на фоне гипернатриемии. Данное проявление гипербаземии, по всей вероятности, предопределялось непосредственно полиурией на фоне несахарного диабета, а в некоторых случаях ($n=6$) проводимой массивной гемотрансфузией во время операции (кровопотеря).

Полученные результаты по изменению КЩС дополнились оптимальной величиной рН крови – $7,38 \pm 0,15$ и показателями ВЕ: $+1,8 \dots 2,3$ ммоль/л, что указывает на отсутствие декомпенсации кислотно-щелочного равновесия.

Следует подчеркнуть, что использование стерофундина у пациентов I группы в большинстве случаев ($n=13$) сопровождалось быстрой стабилизацией уровня карбоната плазмы – снижение имело прямую корреляцию с нормализацией уровня натрия крови. К концу вторых – началу третьих суток концентрация HCO_3^- аниона составила $18,5 \pm 0,25$ ммоль/л.

Данный факт, по всей вероятности, следует объяснить оптимальной комбинацией составляющих стерофундина по электролитному составу и изотоничной осмолярностью по отношению к плазме крови. Комбинация ацетата и малата в растворе является источником щелочного компонента, эффективно купирующего метаболический ацидоз или ацидемию.

Достигнутый показатель концентрации натрия плазмы не имел тенденции к возврату на первоначальный уровень в течение всего послеоперационного периода, что позволило перевести пациентов в профильное отделение на 4-6 сутки после операции.

По мере снижения уровня натрия плазмы у 15 пациентов отмечалось быстрое восстановление психосоматического статуса, выражающееся в улучшении уровня сознания (с 8-10 баллов до 12-13 баллов по шкале Глазго) и двигательной активности.

Послеоперационный период у больных II группы сопровождался повышенным уровнем натрия плазмы к началу ($n=8$) и концу вторых ($n=16$) суток. Средняя концентрация натрия составила $159,6 \pm 0,7$ ммоль/л. У 4 (2%) больных к концу третьих суток коррекция гипернатриемии обеспечила понижение уровня натрия до верхней границы его нормальных значений ($144,2 \pm 0,9$ ммоль/л).

Средняя величина калиемии у данных пациентов составила $3,9 \pm 0,2$ ммоль/л, что на фоне полученных значений буферного карбоната ($20,5 \pm 0,8$ ммоль/л) соответствовала достаточно высокому показателю АИ в $30,6 \pm 0,3$ ммоль/л.

Полученные данные свидетельствуют о тенденции ($p=0,05$) к метаболическому алкалозу, несмотря на оптимальную концентрацию хлора плазмы – $96,3 \pm 1,1$ ммоль/л, что обусловило избыток щелочного остатка по отношению к натрию и карбонату. Компенсированность данного нарушения КЩС отражалась в нормальных значениях рН крови – $7,4 \pm 0,2$ и показателях ВЕ: $+2,0 \dots 2,8$ ммоль/л.

Однако, использование гемодилюции и салуретиков в этой группе повлекли снижение уровня калия к концу третьих суток послеоперационного периода на 25-30% от исходных значений.

Уменьшение концентрации натрия плазмы на 8-10% от исходного значения у другой части пациентов второй группы ($n=20$), по всей видимости, связано непосредственно с проводимой гемодилюцией и дополнительным назначением верошпирона, что подтвердилось только к началу четвертых суток.

Салуретическая терапия (лазикс) в комплексе принимаемых мер не оказала ожидаемой эффективности в виде быстрого и объективного снижения гипернатриемии, очевидно, ввиду отсутствия фармакологической «точки приложения» салуретика на фоне нейро-гуморального нарушения (независимо от симптоматики гиперкортицизма или гиперальдостеронизма). Наблюдалось колебание концентрации натрия в пределах от 138,0 до 148,5 ммоль/л с постоянной тенденцией к повышению в течение всего раннего послеоперационного периода, несмотря на предпринимаемый комплекс лечебных мероприятий.

Однако, при отсутствии явного и достаточно чёткого эффекта от проводимой терапии гипернатриемии у большинства пациентов данной группы ($n=22$) отмечался отчётливый регресс психоневрологического дефицита, проявляющийся в виде улучшения уровня сознания ($p \leq 0,1$), речевой и двигательной активности ($p=0,1$) – к концу вторых, началу третьих суток после операции. Данный клинический результат «перекрывал» недостаточное устранение водно-электролитных нарушений, в частности гипернатриемии при успешной коррекции гипокалиемии и уменьшении полиурии (минирин).

Таким образом, анализируя динамику представленных показателей у пациентов обеих групп следует отметить значительно более выраженный эффект стерофундина при коррекции гипернатриемии, как в комбинации с минирином, так и при его базис-терапии в сравнительном аспекте со второй группой, отражавшей нестойкое снижение уровня натрия плазмы при его колебаниях в послеоперационном периоде.

Выводы:

1. Применение стерофундина в комплексной терапии электролитных нарушений, в частности гипернатриемии у нейрохирургических больных после удаления опухоли головного мозга, проявляется в виде достоверного регресса повышенной концентрации натрия плазмы по сравнению с методикой применения «гипотонической» гемодилюции, салуретиков и калий-сберегающих диуретиков.
2. Комплексная интенсивная терапия водно-электролитных нарушений у данной категории пациентов посредством гемодилюции гипотоническим раствором натрия хлорида в сочетании с салуретиками и калий-сберегающими диуретиками, несмотря на применение минирина при полиурии, сопровождается незначительным снижением уровня натрия и увеличением концентрации калия плазмы крови.
3. Гипернатриемия в послеоперационном периоде у нейрохирургических больных, по всей вероятности, является специфическим симптомом, требующим дифференциальной диагностики первичного гиперальдостеронизма, гиперкортицизма и несахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зелінська Н.Б. Практичні алгоритми в дитячій ендокринології. Гіпернатріємія. Гіпонатріємія. Гіперкаліємія. Гіпокаліємія. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology 2014; 4: 64-72.
2. Лекманов А.У., Азовский Д.К., Пилюттик С.Ф., Гегуева Е.Н., Абрамова В.М., Чернова А.С. Гипернатриемия как предиктор неблагоприятных исходов у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой. Анестезиология и реаниматология 2010; 1: 41-44.
3. Окорочков А.Н. Неотложная эндокринология. М.: Медицинская литература; 2011: 184.
4. Савин И.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. М.: Аксион График Юнион; 2015: 333.
5. Пигарова Е., Дзеранова Л. Диагностика и лечение несахарного диабета. Ожирение и метаболизм 2014; 4: 48-55.
6. Попугаев К.А., Савин И.А., Курдюмова Н.В., Лукьянов В.И. Опыт применения растворов Нормофундин и Стерофундин для коррекции гипернатриемии. Анестезиология и реаниматология 2009; 5: 39-41.
7. Тепаев Р.Ф. Гипернатриемия у детей. Фокус на неврологические осложнения. Publications Cyber Leninka - Russian_open_access_scientific_library. Педиатрическая фармакология 2012; 9(2): 23-27.
8. Muhsin S.A., Mount D.B. Diagnosis and treatment of hypernatremia. Disturbances of water and electrolyte balance, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2016; 30(2): 189-203.
9. Wijdicks E.M. Comatose and hypernatremia. The Comatose Patient: 2014; Oxford Medicine Online.

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO CORRECTION OF HYPERNATREMIA IN NEUROSURGICAL PATIENTS

Vassilyev D.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The article presents the analysis of the intensive therapy through the correction of persistent hypernatremia in neurosurgical patients after removal of brain tumors.

The aim of this work was to evaluate the effectiveness of Sterofundin in the framework of complex therapy of hypernatremia in neurosurgical patients after removal of brain tumors.

We analyzed the dynamics of the concentrations of sodium, potassium, chorus of the plasma, anion gap and buffer bases in the postoperative period of these patients. For obtaining reliable results, the patients were divided into groups according to the nature of the treatment: Sterofundin and symptomatic correction of hypotonic solution of sodium chloride, saluretic and Verospiron respectively.

In a comparison between the groups, a distinct difference in the speed of regression of hypernatremia and durability

of the achieved effect was observed. In case of treatment with Sterofundin there was a significant decrease of hypernatremia by the end of the second day of the postoperative period without tendency to re-raise. The prevalence of hypotonic solutions of sodium chloride and potassium-sparing saluretics in intensive care allowed reducing the sodium concentration non-persistently to the fourth day on the background of significant fluctuations in its concentration.

The use of Sterofundin in complex therapy of electrolyte disturbances, particularly of hypernatremia in neurosurgical patients after removal of brain tumors, is reflected in the form of significant regression of increased sodium concentration in plasma compared with the method of use "hypotonic" hemodilution, saluretics and potassium-sparing diuretics.

Keywords: hypernatremia, the brain tumor, postoperative period, fluid and electrolyte disorders, acid-base status.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГИПЕРНАТРИЕМИИ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Васильев Д.В.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

В статье представлен анализ интенсивной терапии в рамках коррекции стойкой гипернатриемии у нейрохирургических больных после удаления опухоли головного мозга.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности стерофундина в рамках комплексной терапии гипернатриемии у нейрохирургических пациентов после операционного вмешательства по поводу опухолевого процесса головного мозга.

Проанализирована динамика концентрации натрия, калия, хлора плазмы, анионного интервала и буферных оснований в послеоперационном периоде у больных после удаления опухоли головного мозга. Для получения достоверных результатов больные разделены на группы по характеру терапии: стерофундином и симптоматической коррекции гипотоническими растворами натрия хлорида, салуретиком и верошпиноном.

В сравнительном аспекте между группами наблюдалась отчетливая разница по скорости регресса гипернатриемии и стойкости достигнутого эффекта. При терапии стерофундином происходило достоверное снижение гипернатриемии к концу вторых суток послеоперационного периода без тенденции к повторному повышению. Преобладание в интенсивной терапии гипотонических растворов натрия хлорида, калийсберегающих и салуретиков позволило уменьшить концентрацию натрия к четвертым суткам на фоне существенных колебаний его концентрации.

Использование стерофундина в комплексной терапии электролитных нарушений, в частности гипернатриемии у нейрохирургических больных после удаления опухоли головного мозга, проявляется в виде достоверного регресса повышенной концентрации натрия плазмы по сравнению с методикой применения «гипотонической» гемодилюции, салуретиков и калийсберегающих диуретиков.

რეზიუმე

თანამედროვე მიდგომები ჰიპერნატრიემიის კორექციისადმი ნეიროქირურგიულ პაციენტებში

დ. ვასილიევი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

სტატიაში წარმოდგენილია ინტენსიური თერაპიის ანალიზი მყარი ჰიპერნატრიემიის კორექციის ფარგლებში ნეიროქირურგიულ ავადმყოფებში თავის ტვინის სიმსივნის ამოკვეთის შემდეგ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტეროფუნდინის ეფექტურობის შეფასება ჰიპერნატრიემიის კომპლექსურ თერაპიაში ნეიროქირურგიულ პაციენტებში თავის ტვინში სიმსივნური პროცესის გამო ჩატარებული ოპერაციული ჩარევის შემდეგ. გაანალიზებულია პლაზმის ნატრიუმის, კალიუმის, ქლორის, ასევე, ანიონური ინტერვალის და ბუფერული შენაერთების კონცენტრაცია ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ავადმყოფებში თავის ტვინის სიმსივნის ამოკვეთის შემდეგ.

სარწმუნო შედეგების მისაღებად პაციენტები, თერაპიის ხასიათის მიხედვით, დაიყო ჯგუფებად: სტეროფუნდინით და სიმპტომური კორექციით ნატრიუმის ქლორიდის ჰიპოტონური ხსნარით, სალურეტიკით და ვეროშპინონით.

ჯგუფებს შორის გამოვლინდა მკაფიო განსხვავება ჰიპერნატრიემიის რეგრესიის სიჩქარისა და მიღწეული ეფექტის სიმყარის თვალსაზრისით. სტეროფუნდინით მკურნალობისას აღინიშნებოდა ჰიპერნატრიემიის სარწმუნო შემცირება ოპერაციის შემდგომი პერიოდის მეორე დღე-ღამის ბოლოს, განმეორებითი მატების ტენდენციის გარეშე. ინტენსიურ თერაპიაში ნატრიუმის ქლორიდის ჰიპოტონური ხსნარების, კალიუმშემანარჩუნებლების და სალურეტიკების სიჭარბემ მეთოხე დღე-ღამეს შესაძლებელი გახადა ნატრიუმის კონცენტრაციის შემცირება, ამ მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი მერყეობის ფონზე.

სტეროფუნდინის გამოყენება ელექტროლიტური დარღვევების კომპლექსურ თერაპიაში, კერძოდ, ჰიპერნატრიემიის სამკურნალოდ ნეიროქირურგიულ ავადმყოფებში თავის ტვინის სიმსივნის ამოკვეთის შემდეგ, “ჰიპოტონური” ჰემოდილიზაციის მეთოდის, სალურეტიკების და კალიუმშემანარჩუნებელი დიურეტიკების გამოყენებისგან განსხვავებით, გამოვლინდა პლაზმაში ნატრიუმის მომატებული კონცენტრაციის სარწმუნო რეგრესის სახით.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН

Хачатрян А.С.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра патологической анатомии и клинической морфологии, Армения*

В последние годы отмечается увеличение частоты обнаружения первично-множественных опухолей. Однако, несмотря на имеющиеся многочисленные исследования по этой теме, многие проблемы, связанные особенно с диагностикой, остаются неразрешенными.

Рост заболеваемости полинеоплазиями в последние годы и определяет актуальность проблемы ранней диагностики этого заболевания.

Однако, частое выявление первично-множественных опухолей многие авторы связывают в основном с успехами диагностики и лечения больных с солитарными злокачественными опухолями, что способствует увеличению продолжительности их жизни после излеченной первой опухоли и, таким образом, увеличивается вероятность развития у этих больных второй опухоли [5]. Кроме того, как ни парадоксально звучит, противоопухолевое химио- и лучевое лечение нередко оказывают канцерогенное воздействие. Большое значение в развитии первично-множественных опухолей придается также генетическим факторам [6].

Имеются немногочисленные литературные источники, описывающие единичные синхронные первично-множественные опухоли мочеполовой системы [1,3,4,7-12]. В литературе описывается редкое клиническое наблюдение - синхронное развитие у пациента солидно-тубулярного рака почки, переходно-клеточного рака мочевого пузыря и аденокарциномы предстательной железы [2].

Некоторые авторы [6] в своих работах указывают, что часто врачи принимают вторую опухоль за метастаз первичного новообразования, вследствие чего частота заболеваемости первично-множественными опухолями ошибочно занижена. Такие ошибки крайне неблагоприятно сказываются на больных, так как они рассматриваются в таких случаях как инкурабельные. Кроме того, в основном при патологоанатомических вскрытиях регистрируются только синхронные первично - множественные злокачественные опухоли, данные о перенесенных ранее злокачественных опухолях часто отсутствуют.

Цель исследования - выявить закономерности развития первично-множественных опухолей с поражением мочеполовой системы у мужчин для достижения более ранней диагностики и лечения злокачественных опухолей второй и третьей локализации.

Материал и методы. Известно, что диагноз опухоли первично базируется на исследовании операционного материала и гистопатологии гематоксилин – эозинных срезов, которые и на сегодняшний день является "золотым стандартом" диагностики. Материалом для гистологического исследования служили хирургические образцы тканей, вырезанные из операционного материала от 272 онкоурологических больных в возрасте 18-84 лет, поступивших на хирургическое лечение. Материал фиксировали в буферном формалине (24 часа), заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мк окрашивали гематоксилин – эозином. Гистологические микропрепараты изучали тринокулярным микроскопом ВОЕСО под 200, 400 и 1000 кратным (имерсия) увеличением. Все признаки изучены в соответствии с международными стандартами, рекомендациями ВОЗ и современными методами исследований.

Изучены клинические особенности первично-множественных опухолей среди урологических больных МЦ В. Авакяна по материалам 2013-2015 гг. (истории болезней, амбулаторные карты). Отобрана группа больных из 13 мужчин с первично-множественными опухолями мочеполовой системы с учетом синхронного и метакронного проявления опухолей.

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты данного исследования, удельный вес больных с первично - множественными опухолями органов мочеполовой системы среди мужчин составил 4,8% от общего числа больных с опухолями мочеполовой системы. Все 13 пациентов были городскими жителями, что еще раз подтверждает связь частого выявления полинеоплазий с усовершенствованием методов диагностики. Показатели удельного веса больных как с солитарными злокачественными опухолями, так и множественными первичными их формами выше в пожилой и старческой возрастных группах (55-70 лет), что, по всей вероятности, должно учитываться при скрининг-обследованиях пациентов.

На нашем материале во всех 13 случаях обнаружение первично-множественных опухолей наблюдалось синхронно. Во всех случаях выявлено сочетание двух новообразований мочеполовых органов, в том числе злокачественных, представленных в таблице 1. С целью сравнения, мы решили представить в одной таблице данные больных с сочетанием доброкачественных и злокачественных опухолей и данные больных с первично-множественным раком органов мочеполовой системы.

Таблица 1. Первично-множественные опухоли органов мочеполовой системы у мужчин в период 2013-2015 гг

Число больных первично-множественным раком	Число больных сочетанием злокачественной и доброкачественной опухолей
Инвазивный переходно-клеточный рак мочевого пузыря с низкодифференцированной ацинарной аденокарциномой предстательной железы, сумма Глисона 3+4 (n=1)	Высокодифференцированная инвазивная плоскоклеточная карцинома (G1) полового члена с аденомой предстательной железы (n=1)
Инвазивный умереннодифференцированный переходно-клеточный рак мочевого пузыря с умереннодифференцированной ацинарной аденокарциномой предстательной железы, сумма Глисона 3+3 (n=1)	Инвазивный переходно-клеточный рак мочевого пузыря разных степеней злокачественности с аденомой предстательной железы (n=7)
Ацинарно-протоковая карцинома предстательной железы со светло-клеточным типом почечно-клеточной карциномы (n=1)	Папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом, сочетающаяся с аденомой предстательной железы (n=1)
	Высокодифференцированный инвазивный переходно-клеточный рак мочеточника (G1) с аденомой предстательной железы (n=1)
Всего 3 больных	Всего 10 больных

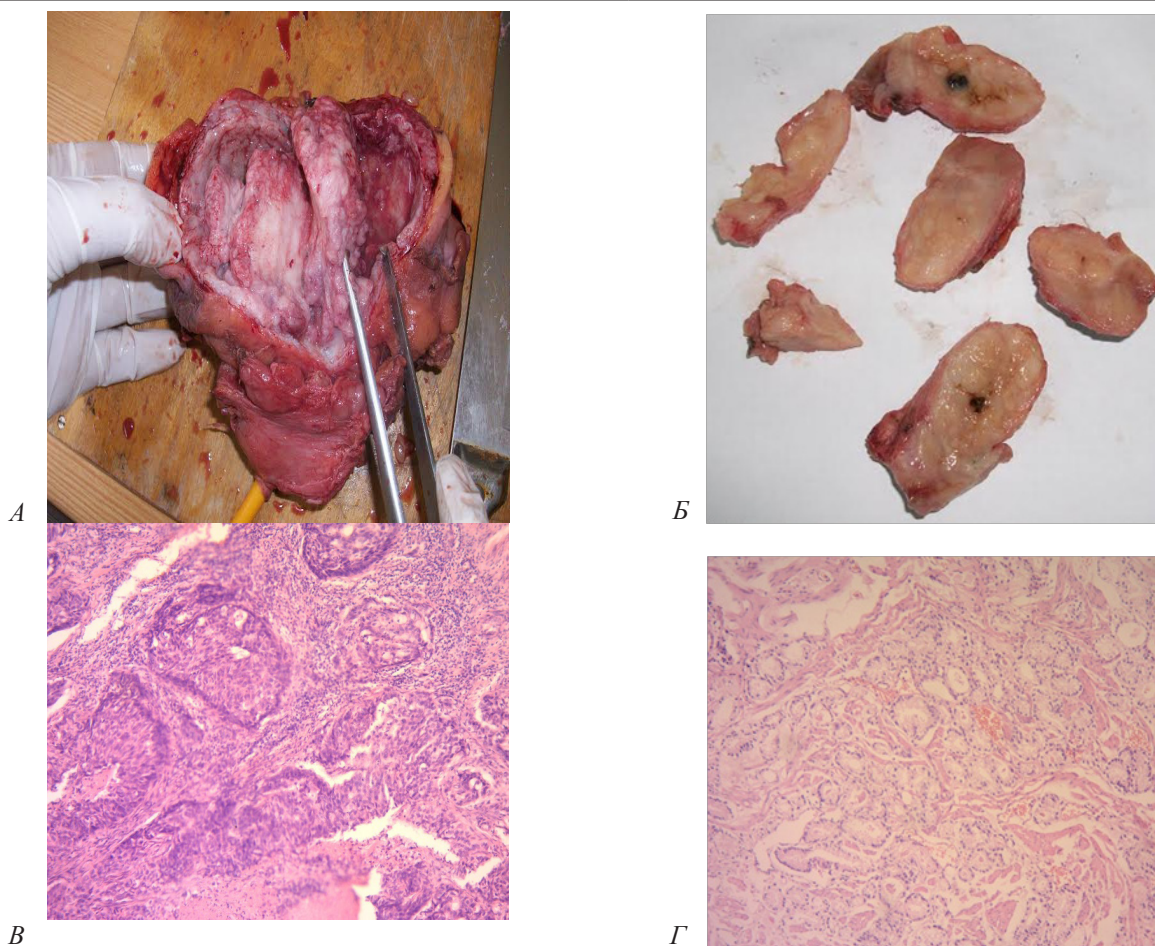


Рис. 1. Собственное наблюдение. Сочетание рака мочевого пузыря и предстательной железы.

А, Б. Нативные препараты. А. Рак мочевого пузыря, Б. Левая доля предстательной железы на разрезе замещена раковой опухолью. В. Инвазивный переходно-клеточный рак мочевого пузыря, высокой степени злокачественности G2T2. Г. Умереннодифференцированная ацинарная аденокарцинома предстательной железы, сумма Глисона 3+3. В, Г. Окраска гематоксилином – эозином, x100

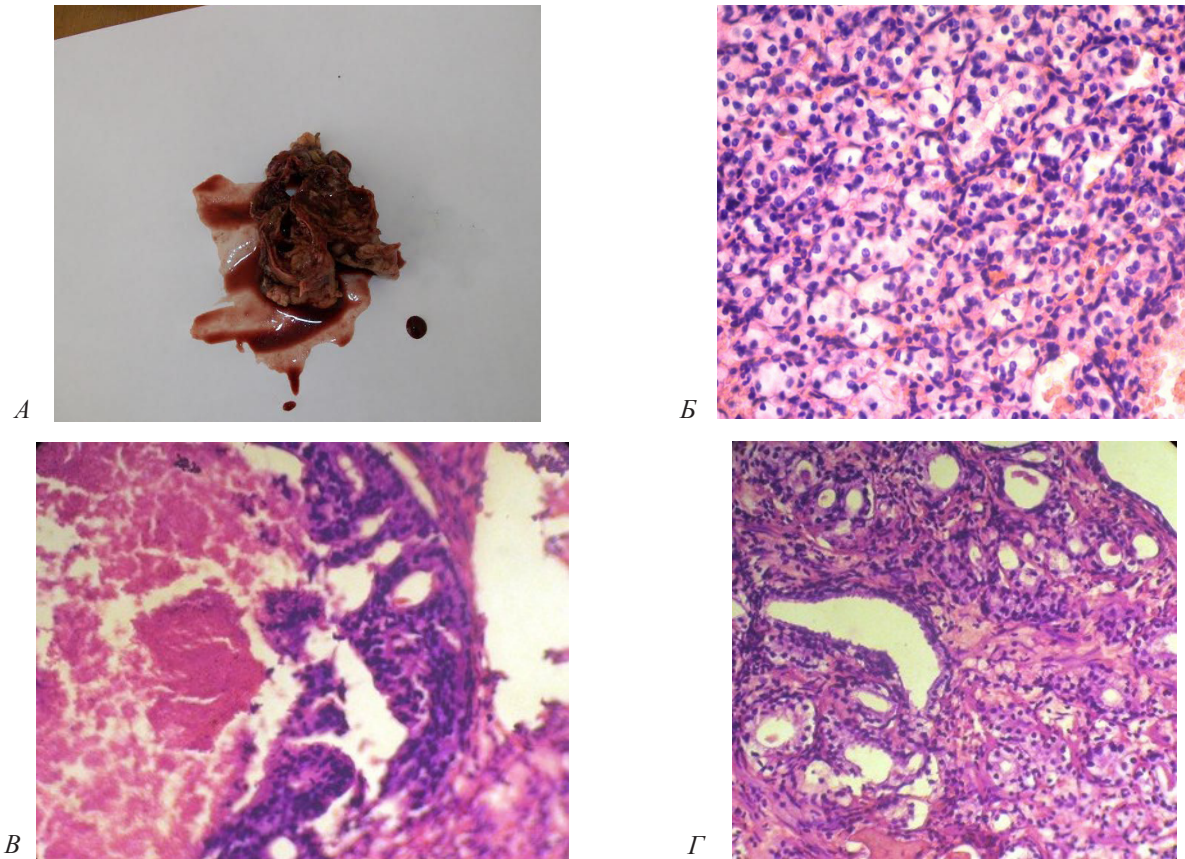


Рис. 2. Собственное наблюдение. Сочетание гипернефроидного рака почки (А - нативный препарат, Б - опухоль Гравитца, II степень по Фурману) с ацинарно-протоковой карциномой предстательной железы (сумма Глисона 3+4). Окраска гематоксилином и эозином, б,в - x400, г - x100

Несмотря на то, что аденома (доброкачественная гиперплазия) предстательной железы часто обнаруживается в пожилой и старческой возрастных группах, однако согласно данным международной классификации болезней, ее по сей день не считают «возрастной нормой». Тем более, что в клинически диагностируемой «аденоме предстательной железы», даже при невысоких показателях ПСА в крови, после гистологического исследования биоптатов часто обнаруживается рак, что еще раз подтверждает необходимость обследования не только лучевыми методами диагностики, но и посредством забора биоптатов с последующим морфологическим исследованием.

Как и следовало ожидать, больных с сочетанием доброкачественных и злокачественных опухолей намного больше, чем больных с первично-множественным раком.

У 2 больных опухоли были обнаружены в разные промежутки времени, не превышающие 6-месячный срок. У 1 больного, после установления диагноза ацинарно-протоковой карциномы предстательной железы (сумма Глисона 3+4) при очередном контрольном УЗИ исследовании всей мочеполовой системы обнаружен

светло-клеточный тип почечно-клеточной карциномы (опухоль Гравитца; рис. 2).

Во втором случае у больного после диагностирования инвазивного переходо-клеточного рака мочеточника через несколько месяцев обнаружена аденома предстательной железы.

Клинические проявления опухолей в основном накладывались друг на друга или же симптомы одной из них были слабовыраженными.

Исходя из вышеизложенного, желательно утвердить протоколы первичного и последующих обследований для раннего выявления других опухолей неметастатического характера.

Нами выявлены 2 интересных случая с высоким содержанием ПСА в крови (36,44 и 80 нг/мл) у больных, страдающих переходо-клеточным раком мочевого пузыря, с прямым инвазивным ростом в предстательную железу (рис.3). Следует предполагать, что это приводит к развитию простатита, что также может сопровождаться высоким содержанием ПСА в крови.



А



Б

Рис. 3. Собственное наблюдение. Нативные препараты. Рак мочевого пузыря с прямым инвазивным ростом в предстательную железу.

Считаем, что все пациенты с онкологическим заболеванием после лечения должны находиться под диспансерным наблюдением пожизненно и не реже 2-3 раз в год проводить обследование для своевременного выявления рецидивов первичной опухоли и обнаружения метастазов первично-множественных опухолей.

Проблема первично-множественных опухолей имеет не только большую практическую значимость, но и теоретический интерес, так как изучение сочетания множественных опухолевых поражений способствует раскрытию ряда важных вопросов этиопатогенеза полинеоплазий, закономерностей их метастазирования. Это диктует необходимость проведения дополнительных научных исследований на молекулярно-генетическом уровне, подтверждающих взаимосвязь опухолей мочеполовой системы.

Анализ приведенных выше случаев позволяет заключить, что у мужчин с первично-множественными опухолями мочеполовой системы преобладают двойные, синхронные опухоли в возрасте 55-70 лет, что диктует необходимость пожизненного динамического наблюдения за онкоурологическими больными после лечения первой опухоли даже при бессимптомном или атипичном их клиническом течении с применением морфологических методов исследований под контролем КТ, УЗИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих В.Т., Слонимская Е.М., Леонов О.В. Опыт лечения больных с урологической полинеоплазией. Вопросы онкологии, 2008.-N 2.-С.220-224.
2. Зуков Р.А. Дыхно Ю.А. Редкий случай урологической полинеоплазии. Сибирское медицинское обозрение, 2009.-N 5.-С.86-88.
3. Колебания возраста при первично множественном раке. Тканевые формы первично-множественных опухолей. Источник: <http://medicalplanet.su/oncology/506>.

html. 2009-2016.

4. Лазарев А.Ф., Ганов Д.И. Первично – множественные злокачественные опухоли с поражением мочеполовой системы у мужчин в Алтайском крае. Проблемы клинической медицины, 2006.-N 4.-С.28-32.
5. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли. 2009 г. ББК Р.569.71-3 ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петров. Практическая онкология 2009; 10(2): 117-123.
6. Статистический анализ первично-множественных опухолей. Рост частоты первично множественного рака. Источник: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/953.html>. MedUniver.com ICQ:493-344-927, 2016г.
7. Mohammed A, Al-Zahrani A, Mansour M, Ghanem H, El Saify A, Hani EK. Triple primary carcinomas: prostatic adenocarcinoma, bladder urethral carcinoma and papillary thyroid carcinoma: a case report. Am J Cancer Case Rep 2015; 3: 24-28.
8. Mucciardi G, Gali A, D'Amico C, Muscarà G, Barresi V, Magno C. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with synchronous ipsilateral papillary renal cell carcinoma: case report and review. Urology Case Reports 2015; 3: 93-5.
9. Mukaiyama Y, Suzuki M, Morikawa T, Mori Y, Takeshima Y, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Nishimatsu H and Kume H. Multiple primary malignant neoplasms of the glottis, renal pelvis, oral floor, urinary bladder, prostate, and esophagus in a Japanese male patient: a case report. World J Surg Oncol 2014; 12: 294-294.
10. Smith MT, Taylor FD, Gianakopoulos WP, Brown RR. PMID: 23524448; PMCID: PMC3602733. Two separate synchronous primary genitourinary tumors. Rev Urol. 2012;14(3-4):104-7.
11. Tiwari P, Tripathi A, Bansal P, Vijay M, Gupta A, Kundu AK. Synchronous primary cancers of urinary bladder and kidney and prostate. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012; 23: 786-789.
12. Jie Qin, Bo Fan, Xiaochi Chen, Xiunan Li, Xiaogang Wang, Xishuang Song, Xiancheng Li. Clinicopathologic insight of synchronous primary urologic cancers. Int J Clin Exp Med 2016;9(6):11458-11466. www.ijcem.com/ ISSN:1940-5901/IJCEM0022611

SUMMARY

THE EARLY DIAGNOSTICS OF MULTIPLE PRIMARY TUMORS OF MALE UROGENITAL TRACT (REVIEW OF CLINICAL CASES)

Khachatryan A.

*Yerevan State Medical University after M. Heratsi,
Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Armenia*

Multiple primary tumors (MPT) or polyneoplasias significance is very important. MPT are met rarely in male urogenital system; only single cases are described in the literature.

Nevertheless, during the last years there has been an increase of their frequency. So, in order to understand are urogenital MPT popular in men, what is the connection between their appearance and whether there is a trend of increase or not, we have decided to investigate the cases histories of 272 oncurological patients between 18-84 years old have been studied in the period of 2013 – 2015. The tumor tissue specimens of 272 oncurological patients have been investigated too, taken after the surgery and do a histological examination. It is well known, that the diagnosis of tumors is heavily based on the study of the

surgical material and its histopathology of their sections stained with hematoxylin-eosin.

In result we discovered 13 men from different age groups, more often in elderly patients of 55-70 years, in whom 2 urogenital tumors were discovered. Men with multiple primary tumors of the urogenital system have got mainly double synchronous tumor. It is necessary to organize the dynamic control for oncurological patients life after treatment of the first tumor, even in asymptomatic or atypical clinical course with the morphological methods use in CT, ultrasonography.

Keywords: polyneoplasia, tumors of male urogenital tract, urinary bladder carcinoma, prostate gland tumors.

РЕЗЮМЕ

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН

Хачатрян А.С.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра патологической анатомии и клинической морфологии, Армения*

Проанализированы закономерности развития первично-множественных опухолей с поражением мочеполовой системы у мужчин для более ранней диагностики и лечения злокачественных опухолей второй и третьей локализации.

Представлен обзор 13 клинических случаев первично-множественных опухолей мочеполовой системы у мужчин.

Анализ случаев позволяет заключить, что у мужчин с первично-множественными опухолями мочеполовой системы преобладают двойные, синхронные опухоли. Пациенты с онкологическим заболеванием мочеполовой системы в возрасте 55-70 лет являются группой вторичного онкологического риска. Ранее выявление и своевременное лечение больных предраковыми заболеваниями и доброкачественными опухолями, а также выделение лиц с повышенным риском заболеваемости раком позволят диагностировать множественные злокачественные опухоли

на ранних стадиях, улучшить результаты лечения онкоурологических больных.

Все пациенты с онкологическим заболеванием после лечения должны находиться под диспансерным наблюдением пожизненно даже при бессимптомном или атипичном клиническом течении заболевания с применением морфологических методов исследований под контролем КТ, УЗИ и не реже 2-3 раз в год обследоваться, что позволит своевременно выявить рецидивы первичной опухоли и обнаружить метастазы первично-множественные опухоли. Это, с одной стороны, позволит в другом органе на ранних стадиях выявить рак небольших размеров, который не проявляется клинически, с другой стороны - провести правильное радикальное лечение.

Проблема первично-множественных опухолей имеет не только большую практическую значимость, но и теоретический интерес, так как изучение сочетания множественных опухолевых поражений

способствует раскрытию ряда важных вопросов этиопатогенеза.

რეზიუმე

შარდ-სასქესო სისტემის ორგანოების მრავლობითი პირველადი სიმსივნეების ადრეული დიაგნოსტიკა მამაკაცებში (კლინიკური შემთხვევების მიმოხილვა)

ა. ხაჩატრიანი

მ. ჰერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის და კლინიკური მორფოლოგიის კათედრა, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მამაკაცებში შარდ-სასქესო სისტემის ორგანოების პირველად-მრავლობითი სიმსივნეების განვითარების კანონზომიერების, ადრეული დიაგნოსტიკისა და ავთვისებიანი სიმსივნეების მეორე და მესამე ლოკალიზაციის მკურნალობის შესწავლა.

შესწავლილია პირველადი მრავლობითი სიმსივნეების კლინიკური თავისებურებები 272

უროლოგიურ ავადმყოფში 2013-2015 წწ. (ავადმყოფების ისტორიები და ამბულატორული ბარათები). შეირჩა 13 მამაკაცი შარდ-სასქესო სისტემის ორგანოების პირველად-მრავლობითი სიმსივნეებით.

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ მამაკაცებში შარდ-სასქესო სისტემის ორგანოების პირველად-მრავლობითი სიმსივნეებით უპირატესად ჭარბობს ორმაგი სინქრონული სიმსივნეები. 55-70 წლის ასაკში პაციენტები შარდ-სასქესო სისტემის ონკოლოგიური დაავადებებით წარმოდგენენ მეორადი ონკოლოგიური რისკის ჯგუფს.

კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე აუცილებელია ყველა პაციენტი ონკოლოგიური დაავადების მკურნალობის შემდეგ მთელი სიცოცხლის მანძილზე იმყოფებოდეს დისპანსერული მეთვალყურეობის ქვეშ, მიუხედავად დაავადების ასიმპტომური ან ატიპიური კლინიკური მიმდინარეობისა. რეციდივის ადრეული გამოვლენის და მეტაქრონული პირველადი მრავლობითი სიმსივნეების დადგენის მიზნით, წელიწადში 2-3-ჯერ აუცილებელია კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული და ულტრაბგერითი გამოკვლევის ჩატარება.

ОБОСНОВАНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАТОМ ЯИЧНИКА

Хачатрян А.С.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра патологической анатомии и клинической морфологии, Армения*

В научной литературе описаны редкие случаи малигнизации в зрелых тератомах – рак из салных желез [12], апокринная аденокарцинома [13], муцинозные опухоли с развитием псевдомиксомы брюшины [15], карциносаркома [3,8], карциноид [20], экстрამаммарная болезнь Педжета [18], мелкоклеточная эпидермоидная карцинома [11], плоскоклеточная карцинома [5], уротелиальная карцинома [4], первичная меланома [9]; первичные тиреоидные карциномы чаще всего в виде папиллярного и фолликулярного рака [10], крупноклеточный нейроэндокринный рак [14]. Наиболее часто встречаемой злокачественной опухолью в зрелых тератомах является плоскоклеточный рак.

Этиология злокачественной трансформации овариальной тератомы по сей день остается неполностью выясненной [7]. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся размер опухоли более 10 см, пожилой возраст, быстрый рост.

Существуют исследования, предполагающие, что вирус папилломы человека (особенно HPV серотип 16/18) может играть значимую роль не только в развитии диспластических изменений и плоскоклеточного рака шейки матки, но и в злокачественной трансформации зрелых тератом по типу плоскоклеточной карциномы [6]. В пользу этой концеп-

ции свидетельствуют часто обнаруживаемые диспластические изменения плоского эпителия рядом с очагом плоскоклеточного рака [2]. В литературе описываются urgentные осложнения малигнизированной зрелой тератомы, связанные с прямым инвазивным ростом плоскоклеточной карциномы в тонкий кишечник, с последующей его обструкцией и развитием асцита [17,24].

Злокачественная трансформация зрелой тератомы может наблюдаться в одном из яичников, возможно также двухстороннее поражение [21].

Целью данного исследования явилось изучение частоты встречаемости незрелых тератом и малигнизации зрелых тератом яичника и обоснование необходимости интраоперационной гистопатологической диагностики тератом яичника.

Материал и методы. Изучены истории болезней 56 пациентов со зрелой кистозной тератомой яичников, лечившихся в Медицинском центре «Шенгавита» в период 2003-2015 гг.; у 4 из них выявлена малигнизация, у одной больной - незрелая тератома. Материалом для исследования служили иссеченные образцы тканей из операционного материала больных, поступивших на хирургическое лечение. Диагноз опухоли первично базировался на исследовании операционного материала и гистопатологии «гематоксилин-эозиновых срезов», которые по сей день являются «золотым стандартом» диагностики.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным специальной литературы, частота встречаемости злокачественной трансформации зрелой кистозной тератомы у женщин составляет 0,17-3%, и то описаны случаи лишь в постклимактерическом возрасте. Результаты проведенных исследований показали, что малигнизация зрелой кистозной тератомы яичников наблюдалась в 4 (7,14%) случаях из всего числа зрелых кистозных тератом (n=56); в одном случае, у 13-летней девочки диагностирована незрелая тератома яичника I степени.

В большинстве случаев тератома яичника имела бессимптомное течение, обнаруживалась случайно при гинекологическом осмотре или ультразвуковом исследовании. Только при больших размерах тератом пациентки жаловались на нарушение менструального цикла (особенно, при двухсторонних), вздутие живота или отек; ожирение, тошноту и рвоту; боль в плече; тупую боль в нижнем поясничном отделе и в области бедер; внезапную резкую боль при перекруте или разрыве кисты, а также болезненное мочеиспускание при давлении кисты на мочевой пузырь.

При незрелых тератомах и малигнизации зрелых тератом на ранних стадиях опухолевого заболевания

наблюдались аналогичные симптомы, клинических особенностей малигнизированных тератом яичника на ранних стадиях не обнаружено. Таким образом, нельзя ориентироваться на симптомы с целью ранней диагностики злокачественных тератом.

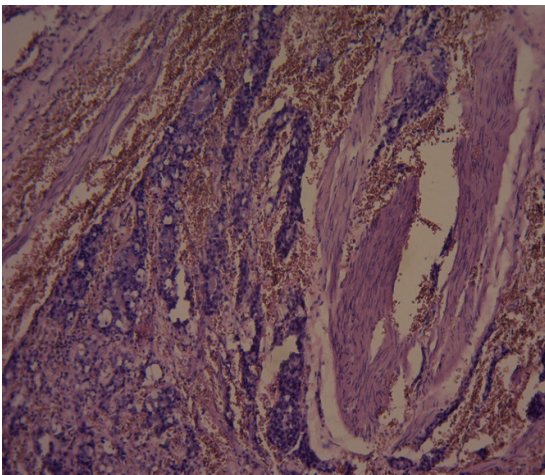
В некоторых литературных источниках [1] указано, что при обнаружении зрелой тератомы необходимо провести исследование онкомаркеров (карцино-эмбриональный антиген; α -фетопротеин; хорионический гонадотропин; маркеры CA 125, CA 199; VEGF; BRCA1,2) для исключения вероятности развития злокачественной опухоли. Однако, диагностическая ценность определения онкомаркеров также невысока, так как в зрелых тератомах могут обнаруживаться не только раковые опухоли, но и саркомы [16]. Эти маркеры могут повышаться у женщин и при других заболеваниях, особенно, в репродуктивном периоде (миома матки, беременность, сальпингит и оофорит, эндометриоз).

Современные технологии, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) дают информацию лишь о степени взаимосвязи данной тератомы с другими органами и тканями, определяя ее доброкачественный или злокачественный характер. Так, кистозные тератомы, увеличивающиеся в размерах, с диаметром больше 10 см, с толстыми перегородками (толще 3 мм) и уплотнениями в стенках кисты с признаками активного внутреннего кровотока вызывают подозрение о наличии злокачественной опухоли. Однако, данные исследования выявили, что злокачественные опухоли могут иметь небольшие размеры, утолщенные перегородки и уплотнения, по всей вероятности, связанные с участками окостенения и фиброза в доброкачественных тератомах; а усиленный кровоток - с воспалительным процессом в стенках кистозной опухоли.

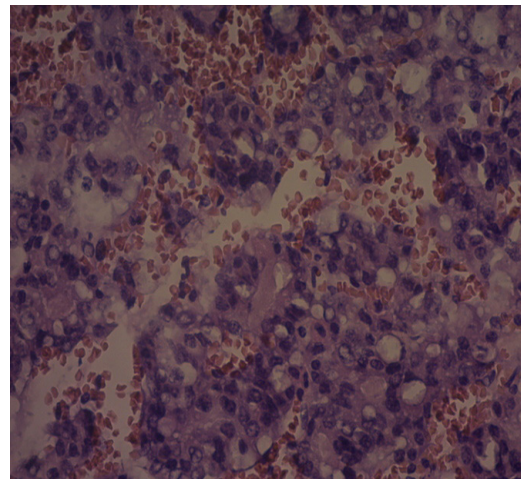
Непосредственное введение пункционной иглы в опухоль через переднюю брюшную стенку или в ходе лапароскопии даже под контролем КТ-сканера или УЗИ-аппарата может привести к развитию микроперфорации.

Несмотря на то, что в литературе большинство случаев соматических малигнизаций описываются у женщин старше 50 лет с дермоидными кистами размером более 10 см на нашем материале у 2 пациенток наблюдалась малигнизация зрелых тератом в возрасте 24 и 28 лет.

У 24-летней девушки обнаружен карциноид в зрелой кистозной тератоме яичника диаметром 10 см (рис. 1), больная поступила в клинику с жалобами на острую абдоминальную боль, связанную с перекрутом яичника.

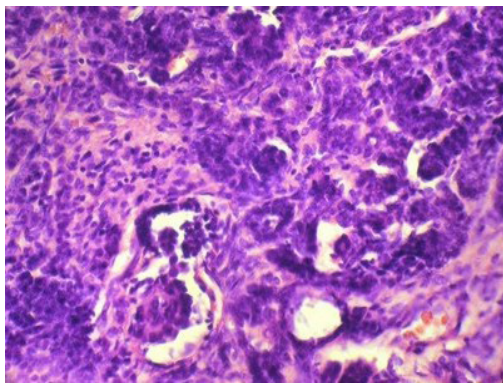


А

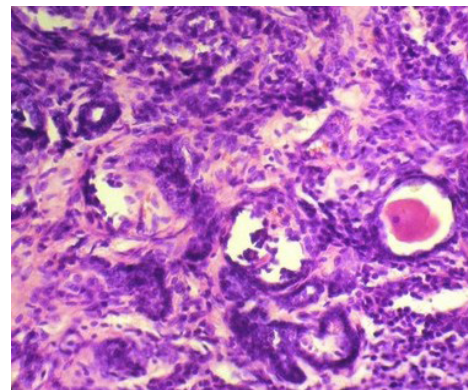


Б

Рис. 1. Собственное наблюдение. Карциноид из бокаловидных клеток в зрелой кистозной тератоме яичника на фоне массивных кровоизлияний в стенке. Окраска гематоксилином и эозином, А - x100, Б - x400



А



Б

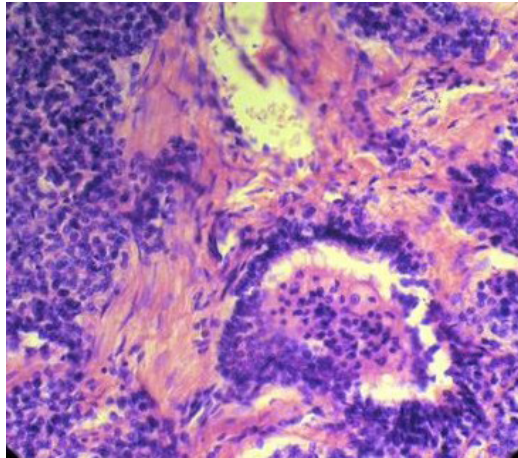
Рис. 2. Собственное наблюдение. Малигнизация зрелой тератомы яичника по типу муцинозного рака. Окраска гематоксилином и эозином, А,Б x100

Случай №2: пациентка в возрасте 28 лет до операции считала себя больной всего 15 дней, жаловалась на боли в проекции малого таза, увеличение объема живота. При интраоперационном гистологическом исследовании обнаружена малигнизация зрелой тератомы по типу муцинозного рака. При разрезе опухоль макроскопически напоминала типичную «дермоидную кисту» диаметром 19,5 см, однако в одном из полюсов она имела солидное строение, с поверхности разреза стекала слизистая жидкость. Именно в этих солидных участках были обнаружены раковые железистые структуры (рис. 2).

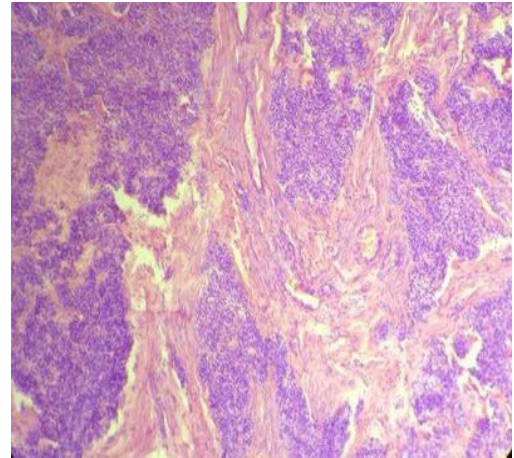
Следует отметить, что у больной выявлено двустороннее поражение яичников зрелыми тератомами, одна из них оказалась малигнизированной. Онкомаркеры в крови до операции были в пределах нормы. Произведена экстирпация матки с придатками с обеих сторон, с лимфодиссекцией. Ни в одном из удаленных 13 лимфоузлов метастазы не обнаружены.

У 2 пациенток малигнизированная зрелая тератома выявлена в пре- и постменопаузном периодах. Так, железисто-плоскоклеточная карцинома в зрелой кистозной тератоме случайно обнаружена у 60-летней женщины, которая наблюдалась и была прооперирована по поводу болей и меноррагии по причине лейомиомы матки.

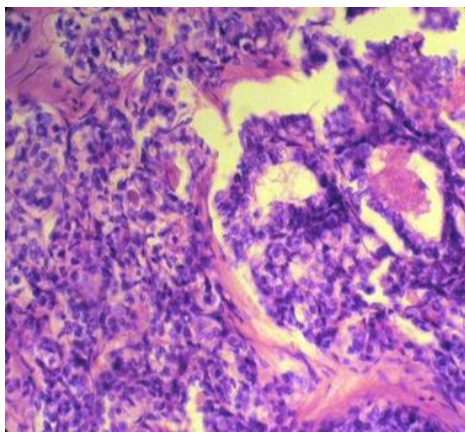
В ходе проводимого исследования выявлен исключительно редкий (казуистический) случай малигнизации зрелой кистозной тератомы яичника (диаметр 5 см) у больной 53 лет. Исключительность определяется структурой неоплазии по типу сочетания злокачественных новообразований в одном и том же яичнике в виде примитивной нейроэктодермальной опухоли (PNET) и фолликулярной тиреоидной неоплазии (рис. 3). Обнаружены плотные узелки, состоящие из маленьких круглых синих клеток, а эпителиальный компонент имел фолликулярную архитектонику.



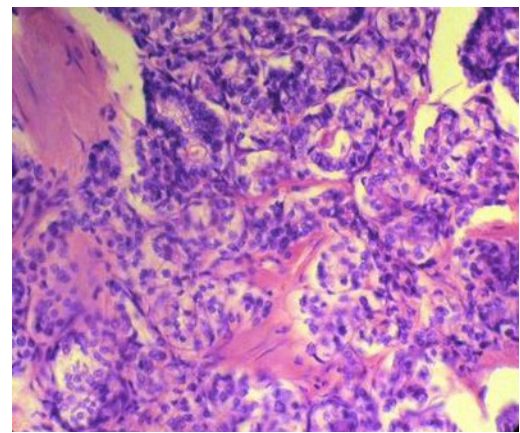
А



Б



В



Г

Рис. 3. Собственное наблюдение. Сочетание примитивной нейроэктодермальной опухоли (А,Б) с фолликулярной неоплазией в зрелой кистозной тератоме яичника (В,Г), окраска гематоксилином и эозином. А,В,Г - x100, Б - x400

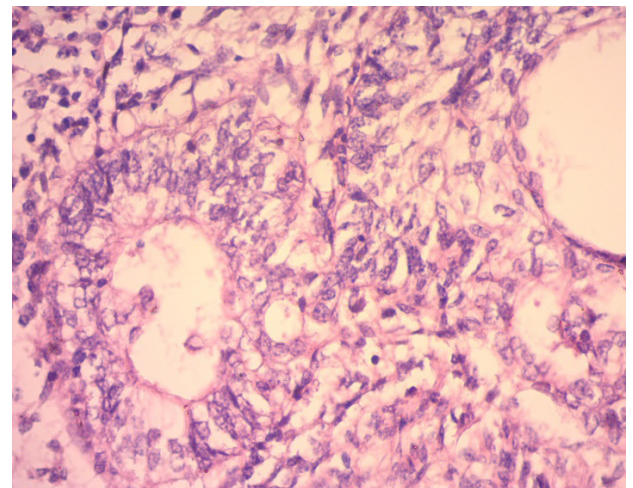
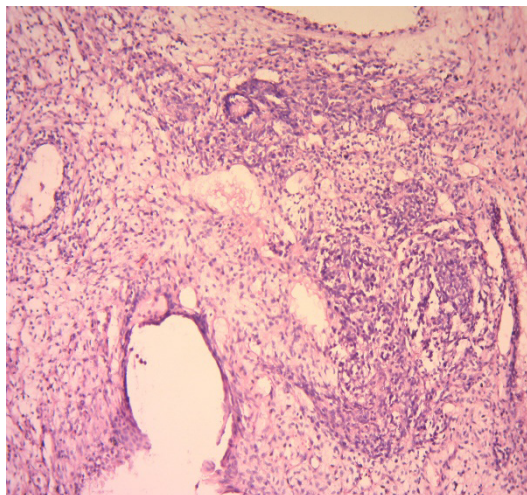


Рис. 4. Собственное наблюдение. Незрелая тератома яичника I степени. Незрелые нервные трубочки среди зрелых дифференцированных тканей зрелой тератомы. Окраска гематоксилином и эозином, а x100, б x400

Согласно TNM VII классификации, у всех четырех наблюдаемых диагностирована I стадия опухолевого процесса.

Связь между размером зрелой кистозной тератомы яичника и вероятностью развития малигнизации не

обнаружена. Размер малигнизированных тератом варьировал в пределах от 5 до 20 см, однако даже при разрыве гигантской доброкачественной зрелой кистозной тератомы яичника с образованием перитонеальных имплантатов признаки малигнизации не выявлены.

Корреляция между длительностью анамнеза и злокачественной трансформацией зрелой кистозной тератомы яичника, а также возрастом пациентов и вероятностью малигнизации не установлена.

В ходе исследования выявлен случай незрелой тератомы яичника I степени диаметром 20 см у 13-летней девочки (рис. 4).

Характерно, что ткани не имели органоидной локализации в отличие от упорядоченной органоидной ориентации тканей в зрелых тератомах. При ревизии брюшной полости обнаружены имплантаты по брыжейке кишечника. Даже незначительные включения незрелых элементов резко увеличивают вероятность рецидива.

Таким образом, наибольшие трудности диагностики малигнизации зрелой кистозной тератомы яичника возникают на ранних стадиях опухолевого заболевания ввиду отсутствия четких клинических проявлений и ограниченных возможностей инструментальных методов исследований, патогномичных озлокачествлению.

Перед планированием беременности всем пациенткам желательно пройти ультразвуковое обследование органов репродуктивной системы, так как возможны не только urgentные осложнения, требующие хирургического вмешательства ввиду перекрута или разрыва кистозной опухоли, но и серьезные фатальные осложнения, связанные со злокачественной трансформацией тератом.

Следовательно, результаты проведенного исследования показывают необходимость интраоперационного гистопатологического изучения всех тератом яичника для выбора оптимальной оперативной тактики, что налагает высокую ответственность на врача-патологоанатома при патоморфологической диагностике характера тератом яичника. По этой же причине при интраоперационном гистологическом исследовании опухоли по мере возможности необходимо изучить большое количество образцов ткани, чтобы не допустить ошибки при оценке степени зрелости тератомы.

Результаты исследования настоятельно рекомендуют необходимость интраоперационного гистопатологического исследования всех тератом яичника для выбора оптимальной тактики оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дермоидная киста яичников. lookmedbook.ru.
2. Amidžić J, Dolai M, Kačanski MM, Gluhović A, Ilić J, Božanić S. Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary. *Med Pregl.* 2012; 65(9-10):429-31.

3. Cabibi D, Martorana A, Cappello F, Barresi E, Di Gangi C, Rodolico V. Carcinosarcoma of monoclonal origin arising in a dermoid cyst of ovary: a case report. *BMC Cancer* 2006;6: 47.
4. Chuang HY, Chen YT, Mac TL, Chen YC, Chen HS, Wang WS, Tsai EM. Urothelial carcinoma arising from an ovarian mature cystic teratoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015; 54(4):442-4.
5. Chaudhry S, Hussain R. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma (dermoid cyst) - a rare presentation. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63(4):521-3.
6. Chiang AJ, Chen DR, Cheng JT, Chang TH. Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinoma arising from dermoid cysts. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015; 54(5):559-66.
7. Hannan A, Awan UE, Siddiqui N, Muzaffar N. Malignant transformations in ovarian teratomas: a report of four cases. *J Pak Med Assoc.* 2014; 64(8): 946-8.
8. Kar A, Kar T, Pattnaik K, Biswal P. Carcinosarcoma in dermoid cyst of ovary: an extremely rare malignant transformation. *Indian J Pathol Microbiol.* 2013; 56(2):176-7.
9. Lee J, Magpayo J, Panchari C, Peng SK. Primary malignant melanoma of the ovary arising in a cystic teratoma; case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2014; 20(10).
10. Leite I, Cunha TM, Figueiredo JP, Félix A. Papillary carcinoma arising in struma ovarii versus ovarian metastasis from primary thyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep.* 2013; 7(10): 24-33.
11. Nogales FF, Luna MA, Vergara E, O'Valle F, Lopez-Cantarero M. Small-cell epidermoid carcinoma with melanocyte colonization arising in a mature ovarian cystic teratoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1995; 119(6):551-4.
12. Moghaddam Y, Lindsay R, Tolhurst J, Millan D, Siddiqui N. A case of sebaceous carcinoma arising in a benign cystic teratoma of the ovary and review of the literature. *Scott Med J.* 2013; 58 (2): 18-22.
13. Morimitsu Y, Nakashima O, Nakashima Y, Kojiro M, Shimokobe T. Apocrine adenocarcinoma arising in cystic teratoma of the ovary. *Arch Pathol Lab Med.* 1993; 117(6):647-9.
14. Miyamoto M, Takano M, Goto T, Kato M, Sasaki N, Furuya K. Large cell neuroendocrine carcinoma arising in mature cystic teratoma: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(4):414-8.
15. Ronnett BM, Seidman JD. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(5):650-7.
16. Savitchi E, Rao S. Squamous cell carcinoma and pleomorphic sarcoma (MFH) arising in a mature cystic teratoma of the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31(5): 443-6.
17. Song W, Conner M. Squamous cell carcinoma arising within a mature cystic teratoma with invasion into the adjacent small intestine: a case report. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31(3):272-5.

18. Shimizu S, Kobayashi H, Suchi T, Torii Y, Narita K, Aoki S. Extramammary Paget's disease arising in mature cystic teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol.* 1991; 15(10):1002-6.
19. Terenzi M, D'Angelo P, Inserra A., Boldrini R., Bisogno G., Babbo GL., Conte M., Dall' Igna P., De Pasquale MD., Indolfi P., Piva L., Riccipetroni G., Siracusa F., Spreafico F., Tamaro P., Cecchetto G. Mature and immature teratoma: A report from the second Italian pediatric study. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62(7): 1202-8.
20. Ting WH, Hsiao SM, Lin HH, Wei MC. Primary carcinoid tumor of the ovary arising in a mature cystic teratoma: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(1):100-2.
21. Quadri AM, Ganesan R, Hock YL, Karim SN, Hirschowitz L. Malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary: three cases mimicking primary ovarian epithelial tumors. *Int J Surg Pathol.* 2011; 19(6):718-23.

SUMMARY

MALIGNANT TUMORS IN OVARIAN MATURE CYSTIC TERATOMAS INTRAOPERATIVE DIAGNOSTIC BASIS

Khachatryan A.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Armenia

Extremely rare ovarian primary tumors formed in a mature cystic teratoma are described in the literature. This research work studies the frequency of malignant mature cystic teratoma, as well as their clinical and morphological features and necessity of intraoperative histological examination of all teratomas.

Cases histories of 56 patients, suffering from ovarian mature cystic teratoma have been studied in MC Shengavit in the period of 2003 – 2015. Among them 4 patients with the somatic malignancies were identified. Morphological methods, which are considered to be “gold standard” of tumor investigation, were used in staining the slides with hematoxylin – eosin.

According to the literature the secondary malignant transformation rarely occurs and is typical in postmenopausal women, with a frequency of 0.17-3%. According to the results of our study, malignant tumors in mature cystic teratomas were observed in 4 (7,14%) from the total number of mature cystic teratomas (n=56).

There was not revealed a correlation between the duration

of the complaints, age of the patients, sizes of ovarian mature teratoma and malignization degree.

Thus, the greatest difficulties of clinical diagnosis of malignant tumors in the ovarian mature cystic teratomas were in the early stage of the disease, because of a variety of clinical manifestations, not pathognomonic for malignization. All mentioned symptoms may be observed in the patients with usual mature cystic teratomas. This cases confirm the necessity to take tissue samples from the other ovary for intraoperative histopathological evaluation in each case of mature cystic teratomas. It is necessary to examine a large number of tumor sites, to prevent errors in the assessment of the maturity degree of teratoma.

Keywords: ovarian mature cystic teratoma, malignization, carcinoid, adenosquamous carcinoma, PNET, follicular thyroid neoplasia.

РЕЗЮМЕ

ОБОСНОВАНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАТОМ ЯИЧНИКА

Хачатрян А.С.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра патологической анатомии и клинической морфологии, Армения

Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости незрелых тератом и малигнизации зрелых тератом яичника, обоснование необходимости безусловной интраоперационной гистопатологической диагностики тератом яичника.

Изучены истории болезней 56 пациентов со зрелой кистозной тератомой яичников за 2003-2015 гг. Результаты проведенных исследований показали, что малигнизация зрелой кистозной тератомы яичников наблюдалась в 4 (7,14%) случаях из всего числа зрелых кистозных тератом (n=56). В одном случае (девочка 13 лет) диагностирована незрелая тератома яичника I степени. Наибольшие диагностические трудности при диагностике малигнизации зрелой тератомы яичников возникают на ранних стадиях опухолевого заболевания ввиду латентной клиники и недостаточно информативных инструментальных методов исследований, патогномоничных озлокачествлению новообразования.

Результаты исследования настоятельно рекомендуют необходимость интраоперационного гистопатологического исследования всех тератом яичника для выбора оптимальной тактики оперативного лечения.

რეზიუმე

საკვერცხის ტერატომის ინტრაოპერაციული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევის დასაბუთება

ა. ხაჩატრიანი

მ. ჰერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის და კლინიკური მორფოლოგიის კათედრა, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საკვერცხის ტერატომის ინტრაოპერაციული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევის დასაბუთება მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდის შერჩევისათვის. შესწავლილია 47 პაციენტის ავადმყოფობის ისტორია საკვერ-

ცხის კისტოზური მწიფე ტერატომით (2003-2015 წწ.). ჩატარებული კვლევის შედეგებმა 4 (7,14%) შემთხვევაში გამოავლინა საკვერცხის მწიფე კისტოზური ტერატომის მალიგნიზაცია, ერთ შემთხვევაში (13 წლის გოგონა) - საკვერცხის უმწიფარი I ხარისხის ტერატომა. ლატენტური კლინიკური მიმდინარეობისა და კვლევის არასაკმარისად ინფორმაციული ინსტრუმენტული მეთოდების გამო, სიმსივნური დაავადების ადრეულ სტადიებზე საკვერცხის მწიფე ტერატომის მალიგნიზაციის დაინოსტიკა განსაკუთრებით რთულია. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, ავტორი მიზანშეწონილად თვლის ოპერაციული მკურნალობის ოპტიმალური ტაქტიკის შერჩევისათვის საკვერცხის ყველა ტერატომის ინტრაოპერაციული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევის ჩატარებას.

CHANGES IN TOOTH HARD TISSUE MINERALIZATION AND BLOOD RHEOLOGY IN HEALTHY ADOLESCENTS AND THOSE WITH THYROID DYSFUNCTION

Beriashvili S., Nikolaishvili M., Mantskava M., Momtseidze N., Franchuk K.

Polyclinic «Energy +» Ltd; I. Beritashvili Experimental Biomedical Center, Tbilisi, Georgia

Studying of the tooth and surrounding tissue development in normal as well as in hormonal imbalance conditions is very important and contributes to specification of questions of the etiology and pathogenesis, in particular the processes that determine tooth enamel and dentin genesis. Maxillo-facial tissue cells are most sensitive to hormonal disorders in the intensive growth period, i.e. adolescence age. In addition, the function of the thyroid gland is particularly important, which regulates through the thyroid hormones the metabolism of protein, carbohydrate and fat, differentiation and perfect growth of cells [5,9]. Participation of thyroid and parathyroid glands in maintaining the calcium and phosphorus homeostasis in the body through calcitonin and parathyroid hormone provides the proper processes of teeth hard tissue mineralization, level of enamel resistance to the dental caries and activity of the caries process after the teething [3,6].

Therefore, reasoning from the abovementioned, we consider it very important to study the tooth and surrounding tissue development in normal and hormonal imbalance conditions. Based on physiological concepts, the organ and tissue blood supply is most sensitive to hormonal disorder conditions, since normal functioning of the tissue and the body is impossible without mineralization and adequate

blood supply [5,7]. As for the microcirculation, it is important for all the physiological processes and becomes even more important during ongoing pathological processes [5,7]. Thyroid dysfunction leads to the spreading and worsening of teeth caries and periodontal tissues changes, as well as causes changes in peripheral blood flow and mineralization. There are only few works in the direction, and therefore the goal of our research is to study how the mineralization and blood rheological properties change in periodontal tissue lesion on the background of the thyroid dysfunction.

Material and methods. Dental examination was carried out in 75 adolescents at the age of 12-18 years by the standard method, recommended by World Health Organization, in conditions of artificial lighting, using a set of standard tools. The endocrinology study was conducted by a doctor endocrinologist. According to the study, 45 patients out of them suffered from thyroid dysfunction, in particular hypothyroidism. We created a comparable group of the children of the same age who did not have the endocrine abnormalities (30 children). We followed the WHO recommendations (1997) in conducting the clinical research of the oral mucosa (OM). We determined the prevalence indices, used the DMFT index to assess the intensity of dental caries,

(WHO, 1980). We assessed the oral hygienic condition by Fyodorov-Volotkina (1971) method. We used the papillary-marginal-alveolar index, Parma (Parma, 1960), to assess inflammatory changes in the periodontal tissues, resistance of enamel was determined by the enamel resistance test [6,9]. For conducting the laboratory examinations we were using oral fluid and blood serum, which we have received on an empty stomach. We performed a single-stage study of the saliva excretion velocity, saliva viscosity [4], saliva mineralization potential (SMP), pH- and buffer capacity [9,11] in major and comparator groups. In 94 samples calcium and inorganic phosphorus content was measured in a spectrophotometer, for which we used the «Eco-med-pol» brand (Poland) kits.

Blood rheological parameters: 1) the concentration of erythrocytes - the local hematocrit; 2) Deformability of the erythrocyte membrane, which is especially important for the brain micro- capillaries, where the capillary diameter is the smallest the erythrocytes are most sharply deformed for passing through them; 3) the aggregation of erythrocytes; 4) Blood plasma viscosity. All study participants signed an informed consent. The study protocol was going with consideration of the Declaration of Helsinki [9].

Determination of erythrocytes aggregation ability index. Erythrocytes aggregation ability index, which represents the ratio of the aggregated erythrocyte area to a full area of erythrocytes. We will examine that using the so-called «Georgian technique» [10,11]. The «Leitz» brand texture analysis system was used for the study, which contains microscope «Ortoplan» (X630), video camera, as well as textured processing. Computer processing of data will be performed by existing in the system standard sub-programs for the image analysis.

Erythrocytes deformability index determination. Erythrocytes deformability index will be determined by the method of filtration (nucleopore membrane filter method), which is based on determination of the erythrocyte passing rate through the porous filter with the lumen diameter of the finest capillaries (5um) in conditions of constant pressure (10 cm water column). The high-quality polycarbonate filters with 5 um diameter of pores (13) will be used for measurement.

Determination of plasma viscosity. Plasma viscosity is measured at 37°C in a capillary viscosimeter. Capillary diameter of 1.8 mm. Plasma motion in the capillary is induced by

the force of gravity, which is conditioned by gradient of the studied plasma niveaux, up to 65 mm. Any additional pressure plays no role here. The viscosimeter calibration factor (F) is used for determining the plasma viscosity. The final value of plasma viscosity is a mean value, obtained by multiple measurements of the plasma viscosity.

Determination of systemic hematocrit. Systemic hematocrit is determined by centrifuging a blood sample in a standard hematocrit centrifuge. G - 3500, the average radius of 5 cm, 8000 r / min for 10 minutes. The combination of the above parameters gives us the total picture of blood rheology and microcirculation [11,12].

Results and their discussion. Currently, there is no doubt that thyroid hormones influence the pathological processes in the oral cavity (Table 1, Fig. 1).

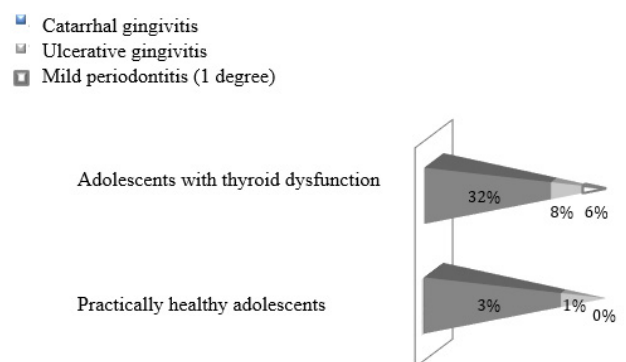


Fig. 1. Changes in periodontal tissues in examined healthy adolescents and those with thyroid dysfunction

It is noted that in spite of different type lesions due to dental caries, the caries incidence and intensiveness is higher in children with hypothyroidism as compared to healthy children [3-5]. Table 2 shows that in the children of this group the subcompensated and decompensated forms of caries process was reported in 52.7% of all cases (In case of absence of thyroid disease - in 33.7% of cases). Dental studies have also shown that in the children with endocrine abnormalities the incidence of periodontal tissue diseases was significantly higher than in healthy children (thyroid gland - 66,67±4,30%, 42,50±7,82%), while the hygiene training contributes to their reduction (15% and 32-35%, respectively). Decrease in saliva excretion rate and increase in oral fluid viscosity was found in children with thyroid and endocrine diseases as compared to healthy children. The saliva excretion rate in children with thyroid dysfunction was 0,37±0,02 ml/min, while in healthy children -

Table 1. Changes in periodontal tissues in examined healthy adolescents and those with thyroid dysfunction

Changes in periodontal tissues	Practically healthy adolescents	Adolescents with thyroid dysfunction
Catarrhal gingivitis	3 (%)	32 (%)
Ulcerative gingivitis	1 (%)	8 (%)
Mild periodontitis (1 degree)	0 (%)	6 (%)

0,46±0,02 ml / min. Saliva viscosity - 4,20±0,33 relative units (r.u.), 2,46±0,15 r.u. and 3,50±0,26 r.u. respectively. In children with endocrine disorders concurrent increase in calcium content (1,43±0,08 mmol/l) and decrease in inorganic phosphate concentrations (4,54±0,15 mmol/l). is reliably established. Data of saliva mineral composition analysis in children with thyroid dysfunction may show that the tendency of the calcium absorption process disorder formation is in process on the background of the calcium regulating hormonal system balance disorder, while the calcium concentration increase in saliva may be caused by increase of its elimination from the organism. As the calcium level changes in the oral cavity fluid is more evidently manifested than in the serum, oral fluid may be used as a biochemical material for early diagnostics of phosphorus and calcium metabolism disorders at the

clinical subcompensation stage. Changes in the oral saliva mineral composition in children with endocrine pathology leads to disorder of calcium and phosphorus ratio in saliva and decrease of the saliva mineralization function. It was revealed that caries intensity depends on the functional properties of saliva, which gives us the possibility to identify the high-risk group with dental diseases (Table 2).

As for the rheological changes in periodontal tissue lesion, the obtained results showed that the rheological properties are impaired in periodontal tissue pathology. Rheological properties are also impaired, but more sharply in the thyroid dysfunction as well. According to our concept, in result of mathematical analysis, we combined these two pathologies by means of variables of rheological properties ($\Sigma\Delta f$ (EAI, EDI, Blood ν ,

Table 2. Thyroid dysfunction in adolescents, its manifestation in the oral cavity

Subcompensated form of caries (with thyroid diseases) 52,7%	Decompensated form of caries (with thyroid diseases) 33,7%
Incidence of periodontal tissue diseases in adolescents with endocrine diseases 66,67±4,30%,	Incidence of periodontal tissue diseases in adolescents without endocrine diseases 42,50±7,82%
Decreases after training in hygiene 15%	Decreases after training in hygiene 32-35%
Saliva excretion rate in adolescents with endocrine diseases 0,37±0,02 ml/min	Saliva excretion rate in adolescents without endocrine diseases 0,46±0,02 ml/min
Saliva viscosity 4,20±0,33 (r.u.)	Saliva viscosity 2,46±0,15 (r.u.) and 3,50±0,26 (r.u.)
Increase the calcium content 2,43 ±0,05 mmol/l	Increase the calcium content 2,10±0,02 mmol/l
Decrease in phosphorus content 4,54±0,07 mmol/l	Decrease in phosphorus content 5,34 ±0,07mmol/l
Gram-negative cell amount is less 80,24±1,94%	In practically healthy adolescents 88,40±1,96%,
Highest content of IgA in saliva in hypothyroidism was reported 1,25±0,07 mg/ml,	In adolescents without endocrine diseases 0,15±0,02 mg/ml,
Decreased lysozyme content 1,09±0,07 mcg/ml	lysozyme content in endocrine diseases 1,87±0,15 mcg/ml,

Table 3. Assessment of microcirculation. Blood rheological parameters in adolescents of 12 to 18 years of age, M±m

Study subjects	Assessment of microcirculation			
	Erythrocyte % aggregation	Erythrocyte % deformation	Plasma viscosity centipoise	Hematocrit, %
Periodontitis of 1 degree severity	26,6±3.2**	2,2±0.02	1.20±0.02*	41,4±2.2*
Periodontitis, thyroid dysfunction	32±1,9**	2,1±0.03*	1,30±0.03*	40,2±2.1*
Thyroid dysfunction	30,3±2,8**	2.15±0.03*	1.18±0.05*	42±3.5*
Control	19.3±4,9	2.2±0.02	1.15±0.05	43±3.2

$p<0,05$; * - $p<0,01$ **

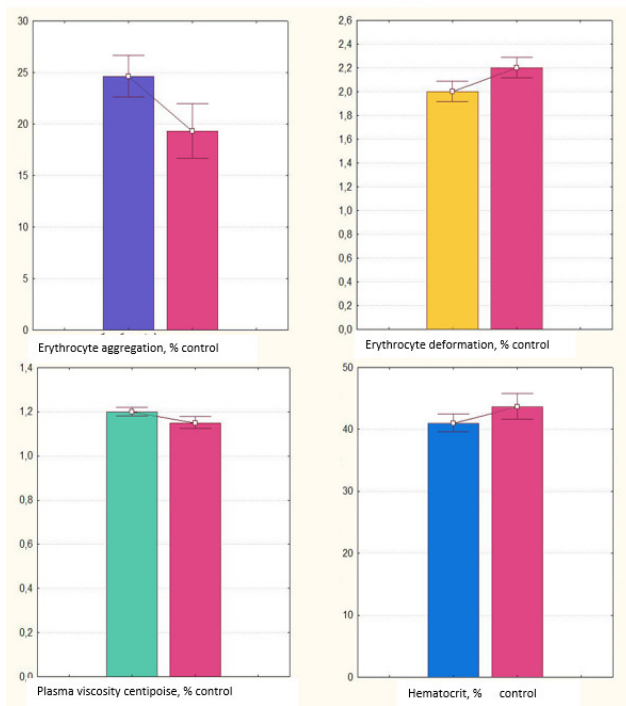


Fig. 2. Assessment of microcirculation. Blood rheological parameters in adolescents of 12 to 18 years of age. $M\pm m$. Periodontitis of 1 degree severity

Hc)), and continued research in this direction. We examined the children who suffered from the periodontal tissue disease and thyroid dysfunction as well. It was found that aggregation ability increases (19,3±4,9 in controls and 24,6±3,2 in the 2nd degree periodontitis), it was increased by 1.3 times, in periodontitis resulting from the thyroid dysfunction (in controls 19.3±4.9 and respectively becomes 32±1.9), increased by 1.7 times. The plasma viscosity also increases by 1.13 times (in controls 1,15±0,05, becomes 1,30±0,03). In thyroid dysfunction the aggregation of erythrocytes increases 1.6-fold (respectively 19,3±4,9 becomes 30,3±2,8). Also, the hematocrit decreases significantly, and erythrocyte deformability is impaired. Blood plasma viscosity increases 1.02-fold (in control 1,15±0,05 becomes 1,18±0,05) (Table 3, Fig. 2,3).

In periodontal tissue lesion the microcirculation disorders are reported in healthy adolescents, however, it is expressed weaker. In cases when children are also suffering from periodontal tissue disease and thyroid dysfunction, the rheological disorders are expressed most evidently. According to our observation, the periodontal tissue lesion, in particular periodontitis, supposedly developed on the background of thyroid disorder. On the basis of physiological concepts, normal functioning of tissue and organ is impossible without adequate blood supply. This is ensured by the normal flow in the microcirculation network, which in turn depends on the

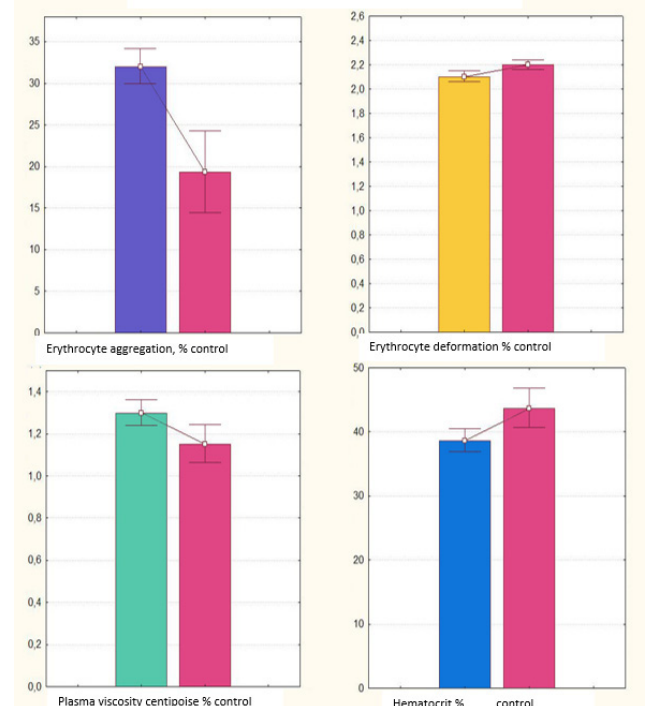


Fig. 3. Assessment of microcirculation in periodontitis and thyroid dysfunction. Blood rheological parameters in adolescents of 12 to 18 years of age. $M\pm m$. Periodontitis of 1 degree severity

blood rheological properties. The microcirculation is important in all physiological processes and becomes even more important during the formation of pathological processes. The pathology causes microcirculation disorders, changes in blood rheology, and the latter increases the course of the pathological process [7,8].

Therefore, we can conclude, that thyroid disorders is a contributing factor for development of the periodontal tissue diseases. Despite the lack of works [10], which discuss the disorders of blood rheology, calcium and phosphorus homeostasis, causing the disorders in the tooth hard tissue mineralization, the authors confirm the unity of microcirculation disorders and thyroid dysfunction. Our data also confirm the truth of this provision. In our viewpoint caused by the parathormone mineralization imbalance leads to microcirculation impairment not only locally, but also in all organs and tissues. That is what causes the development of the periodontal tissue diseases, cardiovascular problems and risks, as well as memory and other neural-and neurogenic risk factors [11,12]. Local transcapillary metabolism causes changes in the blood rheology. In some cases blood rheological disorders cause the disease, while in others, the microcirculation disorder forms pathologies. We conducted the mathematical analysis for the data interpretation, in result of which we were able to confirm the causal link between the disease- microcirculation changes, as well as between the microcirculation disorder and disease development. Microcirculation disorders, expressed in combination

of changes in rheological parameters, on the one hand, is the outcome of the disease, and on the other hand, it is the manifestation of the disease. The more the microcirculation is impaired, the more actively the rheological properties change, and the more seriously the organs and tissues are affected, which in turn do not function normally and even more damaging the microcirculation network by expression of excessive, or a small amount of hormones or effusion of other substances.

Therefore, it can be noted, that changes in mineral metabolism in the body of adolescents with the thyroid diseases requires careful evaluation and adjustments to their diet so as to be provided with sufficient amounts of calcium, phosphorus, D vitamin and micronutrient-rich food. Therefore, it can be said that the changes in the adolescents' thyroid function is one of the reasons for formation of periodontal tissue diseases. Therefore, we would recommend that at detecting even the first signs of the periodontal tissue diseases, it is desirable in adolescents to assess the thyroid functional condition and blood rheological changes, since it will be the precondition for effective treatment and management of dental disease, in particular, dental caries and lesions of periodontal tissue.

In this regard, our data will really help in the selection of the correct strategies for the treatment of these diseases.

REFERENCES

1. Баровский Е. Терапевтическая стоматология. М.: 2007.
2. Конопля Е.Е., Данилова Л.И., Кремко Л.М. Стоматологический статус, тиреоидный и кальций-фосфорный обмена у людей с аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях. Стомат. журнал 2000; 1: 35–38.
3. Латыпова В.Н., Кравец Е.Б., Шаповольянец У.В. Состояние здоровья детей и подростков с тиреопатиями. Детское здравоохранение России: стратегия развития: материалы IX съезда педиатров России. М.: 2001; 342-343.
4. Николаишвили М.И., Бериашвили С.Д., Франчук К.Р., Тупинашвили Т.Н., Вашакидзе И.Г., Зенаишвили С.И. Кристализация слюны у подростков при дисфункции щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая медицина 2014; 4: 29-33.
5. Пестов А.Ю. Закономерности взаимоотношений биоценоза и физико-химических свойств ротовой жидкости при кариесе. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Волгоград: 2012;29.
6. Совцова К.Э. Клинико-биохимические исследования ротовой жидкости у больных парадонитом, здоровье и образование в XXI веке. Науч.труды IX междунар. конгресса. М.: 2008; 460-461.
7. Чекмарева С.Е. Прогностическая оценка функционального состояния системы кровообращения при за-

болеваниях щитовидной железы. Автореф. дисс. .канд. мед. наук. Краснодар: 2003.

8. Jaftha A, Holmes H. Periodontitis and cardiovascular disease. SADI 2013; 68(2): 62-63.
9. Carallo C, DeFranceschi M S, Tripolino C et al. Common carotid and bronhial artery hemodinamic alterations in periodontal disease. J Clin Periodontal 2013; 40(5):431-436.
10. Mantskava M.M., Momcelidze N., Davlianidze L.,DOI: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-27-32>.
10. Mchedlishvili G. Basic factors determining the hemorheological disorders in the microcirculation. Clin Hemorheol Microcirc. 2004;30:179-80.
11. Mchedlishvili G. Local RBC aggregation disturbing blood fluidity and causing stasis in microvessels. Clin Hemorheol Microcirc 2002; 26:99-106.

SUMMARY

CHANGES IN TOOTH HARD TISSUE MINERALIZATION AND BLOOD RHEOLOGY IN HEALTHY ADOLESCENTS AND THOSE WITH THYROID DYSFUNCTION

Beriashvili S., Nikolaishvili M., Mantskava M., Momtseimidze N., Franchuk K.

Polyclinic «Energy +» Ltd; I. Beritashvili Experimental Biomedical Center, Tbilisi, Georgia

Thyroid dysfunction causes spreading and development of caries in the teeth and changes in periodontal tissues. In addition, it causes changes in peripheral blood flow and mineralization, local transcapillary metabolism causes changes in blood rheology. There are only few works in this direction and, therefore, the purpose of our research was to find out how the mineralization and the rheological properties of blood are changed in lesion of periodontal tissue on a background of thyroid dysfunction.

Accordingly, the stomatological study was conducted in 75 adolescents aged 12-18 years by the standard method, recommended by the World Health Organization. According to the study, 45 patients out of them suffered from thyroid dysfunction, in particular from hypothyroidism. The comparator group consisted of 30 children of the same age without endocrine abnormalities.

By the gained results it is noted that in spite of different type lesions due to dental caries, the caries incidence and intensiveness is higher in children with hypothyroidism as compared to healthy children. Decrease in saliva excretion rate and increase in oral fluid viscosity was found in children with thyroid and endocrine diseases as compared to healthy children. In children with endocrine disorders concurrent increase in calcium content ($1,43 \pm 0,08$ mmol/l) and decrease in inorganic phosphate concentrations ($4,54 \pm 0,15$ mmol/l) is reliably established. In children with thyroid dysfunction

and while periodontal tissue pathology, rheological features are disordered more dramatically than in healthy children. Therefore, it can be said that the changes in the adolescents' thyroid function is one of the reasons for formation of periodontal tissue diseases. Therefore, at detecting even the first signs of the periodontal tissue diseases, it is desirable in adolescents to assess the thyroid functional condition, since it will be the precondition for effective treatment and management of dental disease, in particular, dental caries and lesions of periodontal tissue.

Keywords: adolescents, blood rheology, mineralization, dental caries, periodontal tissue diseases.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ И У ПОДРОСТКОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бериашвили С.Д., Николаишвили М.И., Манцкава М.Н., Момцемлидзе Н.Т., Франчук К.И.

ОООПоликлиника «Энергия +»; Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериашвили, Тбилиси, Грузия

Целью исследований явилось определение изменений минерализации и реологических показателей крови при повреждении пародонтальной ткани на фоне дисфункции щитовидной железы.

Проведено стоматологическое исследование 75 подростков в возрасте 12-18 лет стандартным методом, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения. Согласно результатам исследования, у 45 пациентов выявлена дисфункция щитовидной железы, в частности, гипотиреоз. Контрольную группу составили 30 детей того же возраста без эндокринных патологий.

Результаты проведенного исследования выявили, что распространение и интенсивность кариеса, а также распространение заболеваний тканей пародонта среди детей, болеющих гипотиреозом, выше, чем среди здоровых детей. У детей, болеющих гипотиреозом, выявлено уменьшение скорости выделения слюны и повышение вязкости полостной жидкости рта, повышение содержания кальция ($1,43 \pm 0,08$ ммол/л) и уменьшение концентрации неорганического фосфата ($4,54 \pm 0,15$ ммоль/л). Среди детей с дисфункцией щитовидной железы, при патологиях тканей пародонта, нарушения реологических свойств проявляются более резко, чем у здоровых подростков.

На основании вышеизложенного следует заключить, что изменение функционального состояния

щитовидной железы у подростков является одной из причин возникновения заболеваний тканей пародонта. При обнаружении первых же признаков пародонтита желательнее, в первую очередь, оценить функциональное состояние щитовидных желез подростков, так как это является предпосылкой для эффективного лечения стоматологических заболеваний, в частности зубного кариеса и повреждений тканей пародонта и их управления.

რეზიუმე

კბილის მაგარი ქსოვილის მინერალიზაციის და სისხლის რეოლოგიური ცვლილებები ჯანმრთელ და ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის მქონე მოზარდებში

ს. ბერიაშვილი, მ. ნიკოლაიშვილი, მ. მანწყავა, ნ. მომცემლიძე, კ. ფრანჩუკი

პოლიკლინიკა შპს “ენერჯია +”; ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კბილის მაგარი ქსოვილის მინერალიზაციის მაჩვენებლების და სისხლის რეოლოგიური თვისებების შესწავლა პაროდონტის ქსოვილის დაზიანების დროს ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის ფონზე. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული სტანდარტული მეთოდით სტომატოლოგიური გამოკვლევა ჩატარდა 12-18 წლის ასაკის 75 მოზარდს, მათგან 45-ს აღენიშნებოდა ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია - ჰიპოთირეოზი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა ამავე ასაკის 30 მოზარდმა, ენდოკრინოლოგიური პათოლოგიის გარეშე.

მიღებული შედეგების მიხედვით, ჰიპოთირეოზით დაავადებულ ბავშვებში კარიესის გავრცელება და ინტენსივობა, აგრეთვე, პაროდონტის ქსოვილის დაავადებების გავრცელება უფრო მაღალია, ვიდრე ჯანმრთელებში. გამოვლინდა ნერწყვის გამოყოფის სიჩქარის დაქვეითება და პირის ღრუს სითხის სიბლანტის მომატება ჰიპოთირეოზით დაავადებულ ბავშვებში, ჯანმრთელ ბავშვებთან შედარებით. ენდოკრინული პათოლოგიების მქონე ბავშვებში სარწმუნოდ არის დადგენილი ერთდროულად კალციუმის შემცველობის მატება ($1,43 \pm 0,08$ მმოლი/ლ) და არაორგანული ფოსფატის კონცენტრაციის შემცირება ($4,54 \pm 0,15$ მმოლი/ლ). ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის მქონე ბავშვებში პაროდონტის ქსოვილთა პათოლოგიის დროს რეოლოგიური თვისებები დარღვეულია უფრო მკვეთრად, ვიდრე ჯანმრთელებში.

ამრიგად, მოზარდებში ფარისებრი ჯირკვლის

ფუნქციური მდგომარეობის შეცვლა წარმოადგენს პაროდონტის ქსოვილთა დაავადებების განვითარების ერთ-ერთი მიზეზს. ამიტომ პაროდონტიტის პირველივე ნიშნების აღმოჩენისას სასურველია მოზარდებს, პირველ რიგში, ჩაუტარდეთ ფარისებრი

ჯირკვლის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება, რაც შეიძლება განხილულ იქნას სტომატოლოგიური დაავადებების, კერძოდ - კბილის კარიესის და პაროდონტის ქსოვილთა დაზიანების მკურნალობის და მართვის ეფექტურობის წინაპირობად.

CHARACTER AND FREQUENCY OF THE VARIATIONS OF CO- AND POLYMORBID SYNTROPIC EXTRAHEPATIC LESIONS AND THEIR DEPENDENCE ON THE HEPATOPULMONARY SYNDROME SEVERITY DEGREE IN CIRRHOTIC PATIENTS

Abrahamovych O., Abrahamovych M., Tolopko S., Fayura O., Ferko M.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

In Ukraine the proportion of the deaths due to the digestive system disorders, which now occupy the fourth position in the structure of death causes, including 71.0 % of patients with liver fibrosis and liver cirrhosis (LC), has increased in recent years [4]. LC today is considered to be a chronic diffuse progressive liver disease, that manifests itself by the restructuring of its parenchyma with nodular transformation and fibrosis due to the necrosis of hepatocytes, forming of shunts between the portal and central veins with the occurrence of portal hypertension and is accompanied by the changes in systemic blood circulation in almost all the organs, severity of the injury of which has a causal relationship with the degree of increased pressure in the liver's portal system [1,2].

Extrahepatic lesions in patients with LC in many cases determine the severity of the patients' condition, leading to a significant reduction in life quality, persistent disability. In addition, they have the determinant prognostic value in case of pre-, intra-, and postoperative phases of liver transplantation and are one of the causes of death in patients of this category. Among these lesions, the special attention must be paid to the disorders of the respiratory system. Their appearance is caused by the imbalance in the system of vasoactive humoral and metabolic factors and paradoxical reaction of the vessels' receptors to the vasoconstrictor influence. It manifests itself by the dilatation of the pulmonary capillaries and anatomic bypass through the direct arteriovenous shunts. The consequence of these changes is a low ventilation-perfusion ratio and an increase of hypoxemia [hepatopulmonary syndrome (HPS)], which requires the immediate pharmaceutical correction [1,2].

Engaging into the pathological process of the cirrhotic patients of the different organs and systems, interpreted by us as syntropic co- and polymorbid lesions [3] and practicing the most effective individualized comprehensive treatment

assignment, requires the knowledge of their character and frequency. Despite the important, and in some cases critical, significance of their influence on the course of LC, such studies, depending on the severity degree of HPS that is found in 84.0 % of such patients [1], has not been conducted till present time.

The purpose of the study was to determine the character and frequency of variants of co- and polymorbid syntropic extrahepatic lesions in cirrhotic patients and their dependence on the degree of HPS severity.

Material and methods. Was received a written consent to conduct a comprehensive examination in accordance with the principles of Helsinki Declaration of Human Rights, European Convention on Human Rights and Biomedicine and the relevant laws of Ukraine. Was conducted the comprehensive clinical-laboratory and instrumental examination of the patients according to the requirements of the modern medicine (according to the Order of the Ministry of Public Health of Ukraine dated 28 Dec 2009 N 1051 "On providing the medical care to the patients of the gastroenterological profile", orders N 433 dated 03 Jul 2006, N 128 dated 19 Mar 2007, N 593 dated 12 Dec 2004, N 271 dated 13 Jun 2005, N 436 dated 03 Jul 2006, N 647 dated 30 Jun 2010, N 280 dated 11 May 2011). Consequently, into the study were involved in a randomized manner with the preliminary stratification by the presence of HPS 93 patients [26 women (28.0 %) and 67 men (72.0 %) aged 27 to 67 years] who were treated in the Lviv Regional Hepatological Center during the period 2012-2015.

Diagnosis of HPS and its severity degree was set by the patented by us method (patent of Ukraine IPC A61B 5/0205 A61B 6/00 A61B 10/00. "Method of the Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in the Cirrhotic Patients" / N u 2016 07065; decl. 29 Jun 2016). According

to this principle all the patients were stratified into three groups: the first group (Ist degree HPS) included 28 patients (30.1%), the second (IInd degree HPS) - 44 (47.3%), the third (IIIrd degree HPS) - 21 (22.6%).

Syntropic comorbid lesions of other organs and systems in cirrhotic patients in accordance with its improved classification [1] were considered to be as follows: among the lesions of the skin, its appendages and mucous membranes - dyschromias (jaundice), localized skin lesions (telangiectasias, “caput medusae” and “crimson tongue”), the systemic disorders of the skin and nails (skin itching, “lacquered nails”), the hair (alopecia); osteoarticular system - osteopenia, osteoporosis; cardiovascular system – arterial hypotension, cirrhotic cardiomyopathy (CCMP), arrhythmias (sinus tachycardia, atrial fibrillation); hemopoietic system - anemia, leukocytosis, thrombocytopenia and coagulopathy; digestive system - varicose veins of the esophagus (VVE), cirrhotic gastropathy (CG), hemorrhoidal varicose veins

(HVV); urinary system - hepatorenal syndrome (HRS) of the Ist and 2nd type; central nervous system - hepatic (cirrhotic) encephalopathy (HE).

The actual material is processed on a personal computer, using such programs as Excel and Statistica 6.0 using descriptive statistics and t-Student test (William Seeley Hosset) for the comparing of the samples with normal distribution. The results presented in the form of $M \pm m, n$ – the number of studied patients in the group. Statistically significant difference was considered when $p < 0.05$. Variants of the combinations of comorbid syntropic extrahepatic lesions of the body systems and nosologies were calculated mathematically by I. Newton’s binomial coefficient.

Results and their discussion. According to the research aims, the first step in the work was to verify the variants of combined syntropic co- and polymorbid lesions of the cirrhotic patients and their dependence on the severity of HPS (Table 1, Figs. 1-3).

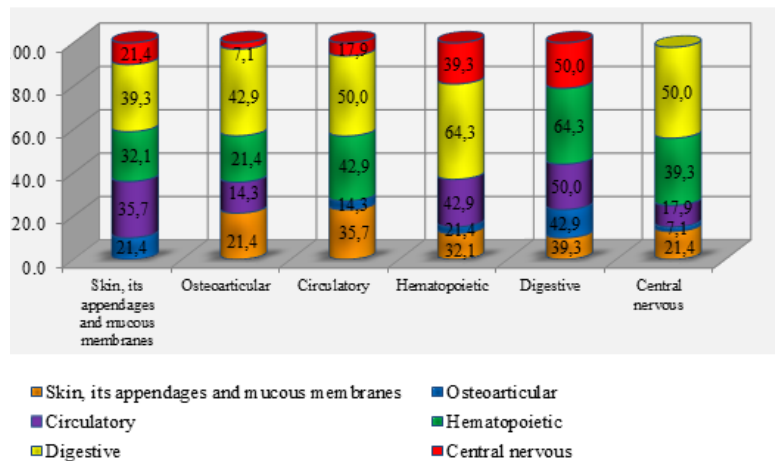


Fig. 1. Variants of co- and polymorbid syntropic extrahepatic lesions of the body systems in cirrhotic patients with I degree hepatopulmonary syndrome

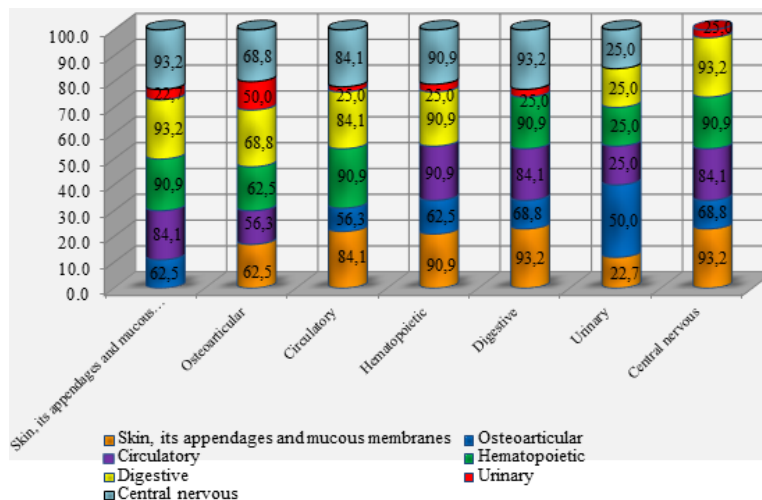


Fig. 2. Variants of co- and polymorbid syntropic extrahepatic lesions of the body systems in cirrhotic patients with the II degree hepatopulmonary syndrome

Table 1. The nature and frequency of the variations of co- and polymorbid syntropic lesions in cirrhotic patients and their dependence on the severity of the hepatopulmonary syndrome

Variants of combined and/or combined syntropic co- and polymorbid extrahepatic lesions of the body systems by L. Newton's binomial coefficient	Ist degree HPS; n = 28; %						II degree HPS; n = 44; %						III degree HPS; n = 21; %							
	«Skin stigmata»	Osteo-articular	Circulatory	Hematopoietic	Digestive	Urinary	Nervous	«Skin stigmata»	Osteo-articular (n = 16)	Circulatory	Hematopoietic	Digestive	Urinary	Nervous	«Skin stigmata»	Osteo-articular (n = 17)	Circulatory	Hematopoietic	Digestive	Urinary
«Skin stigmata»	-	3	10	9	11	0	6	-	10*	37***	40***	41***	10**	41***	-	17***##	20***#	21***#	21***	10***#
Osteo-articular (n = 47)	21.4	-	2	3	6	0	1	62.5	-	9**	10*	11*	8**	11***	100.0	-	16***##	17***##	17***##	10***
Circulatory	35.7	14.3	-	12	14	0	5	84.1	56.3	-	40***	37***	11**	37***	95.2	94.1	20***#	20***	10***#	
Hematopoietic	32.1	21.4	42.9	-	18	0	11	90.9	62.5	90.9	-	40**	11**	40***	100.0	100.0	-	21***#	21***#	10***#
Digestive	39.3	42.9	50.0	64.3	-	0	14	93.2	68.8	84.1	90.9	-	11**	41***	100.0	100.0	100.0	-	-	10***#
Urinary	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	0	22.7	50.0	25.0	25.0	25.0	-	11**	47.6	58.8	47.6	47.6	-	-
Nervous	21.4	7.1	17.9	39.3	50.0	0.0	-	93.2	68.8	84.1	90.9	93.2	25.0	-	100.0	100.0	95.2	100.0	47.6	47.6

Note: * [] the right sector - absolute values; ** [] left sector - % values;

* - $p < 0.05$ compared with the Ist degree HPS;

** - $p < 0.01$ compared with the Ist degree HPS;

*** - $p < 0.001$ compared with the Ist degree HPS;

- $p < 0.05$ compared with the IInd degree HPS;

- $p < 0.01$ compared with the IInd degree HPS;

- $p < 0.001$ compared with the IInd degree HPS

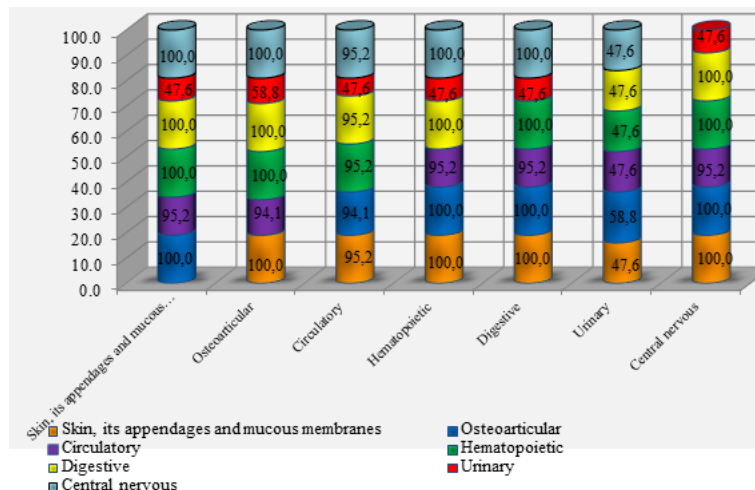


Fig. 3. Variants of co- and polymorbid syntropic extrahepatic lesions of the body systems in cirrhotic patients with the IIIrd degree hepatopulmonary syndrome

After analyzing the results presented in Table 1 and Figs. 1, 2, 3, we found that in the patients with HPS of I degree often had the following combinations of the affected systems: in 64.3% - digestive and hematopoietic, that was significantly less frequent than in the patients with II (90.9%, $p < 0.01$) and III (100.0%; $p < 0.01$) degree HPS. The difference between the values was also significant ($p < 0.05$). In 50.0% of the patients were found combined disorders of the digestive and circulatory, that was significantly less than in the patients with II (84.1%, $p < 0.001$) and III (95.2%; $p < 0.001$) degree HPS; in 50.0% - digestive and nervous, which was significantly lower compared with values in the patients with II (93.2%; $p < 0.001$) and III (100.0%; $p < 0.001$) degree HPS. Equally there were met combinations of the digestive and osteoarticular and also circulatory and hematopoietic (42.9%) systems, that was significantly less than in the patients with HPS of II (68.8%, $p < 0.05$) and III (100.0%; $p < 0.001$) degree in case of the first combination, and in 90.9% of those with II ($p < 0.001$) and in 95.2% ($p < 0.001$) of the patients with the IIIrd degree HPS in case of the second combination.

In the patients with HPS of II degree the most often (in 93.2%) were found the following combination of the affected systems: digestive and «skin stigmata» that was more frequently than in persons with I degree HPS (in 39.3%, $p < 0.001$) and significantly less than in those with the II (in 100.0%) degree HPS; digestive and nervous systems, that, as mentioned above, significantly differed compared to the other two groups; CNS and «skin stigmata», that was also higher than in the patients with I (in 21.4%, $p < 0.001$) and less than in the patients with III degree HPS (in 100.0%). In addition, no less frequently (in 90.9%) in the patients with II degree HPS we found the extrahepatic lesions of the following systems: hemopoietic and circulatory or digestive, that statistically differed from the values in the other two groups; hematopoietic and nervous, the combination of which

was found in 39.3% ($p < 0.001$) of those with the Ist and in 100.0% of the individuals ($p < 0.05$) with III degree HPS; hematopoietic and «skin stigmata» that combined more often than in the patients with I degree HPS (32.1%, $p < 0.001$) and more less in comparison with the patients with III degree HPS (100.0%; $p < 0.05$). Also frequently (in 84.1%) were found the combinations of the disorders of circulatory system with others: digestive, that was significantly ($p < 0.001$) different from this frequency in the individuals with I degree HPS; nervous, that was significantly more often than in those with I degree HPS (17.9%, $p < 0.001$) and less in comparison with the value in the patients with III degree HPS (95.2%); changes of the skin, its appendages and mucous membranes, that also exceeded the incidence in the patients of I group (35.7%, $p < 0.001$) and was less common than in the patients of III group (95.2%, $p < 0.05$).

In 100.0% of the individuals with HPS of III degree were found the following combination of the damaged body systems: osteoarticular, hematopoietic, digestive and nervous with «skin stigmata»; osteoarticular with hematopoietic, digestive and nervous; hematopoietic with digestive and nervous; nervous with digestive system. Also there were often found the combinations of the disorders of the circulatory and digestive, nervous, hematopoietic systems, «skin stigmata» (in 95.2%), as well as the same combinations with osteoarticular (in 94.1%) system. Frequencies of some combinations of the affected body systems in the patients with the IIIrd degree HPS significantly ($p < 0.05$) differed compared with such frequencies in the individuals with I and II degree HPS ($p < 0.05$). Among them: combination of the skin lesions with the disorders of other systems, except digestive and nervous, osteoarticular – with the disorders of all the systems except urinary, circulatory – with all except digestive and nervous, hematopoietic – with all systems, digestive and nervous - with osteoarticular, hematopoietic and urinary systems.

The received results indicate that the most of those with I and II degree HPS had the affected digestive, hematopoietic, nervous and circulatory systems. In the patients with II degree HPS there were also found the lesions of the skin, its appendages and mucous membranes. In cirrhotic patients with HPS of III degree, were detected disorders of the following systems: osteoarticular, circulatory, hematopoietic, digestive, nervous and in a half of the patients – urinary system.

In 35.7% of those with HPS of I degree and in 6.8% of those with HPS of II degree, besides the disorders of

the respiratory system there were found the disorders of one more system of the organism, and in 64.3% and in 93.2% - disorders of a few body systems respectively. After examining the frequency of syntropic disorders in patients with HPS of III degree, we found that in all the surveyed persons (100.0%) of this group these lesions were polymorbid.

The fourth step of our research was to study the various variants of the combinations of the syntropic syndromes and nosologies and combined diseases in cirrhotic patients depending on the severity degree of HPS (Figs. 4-6).

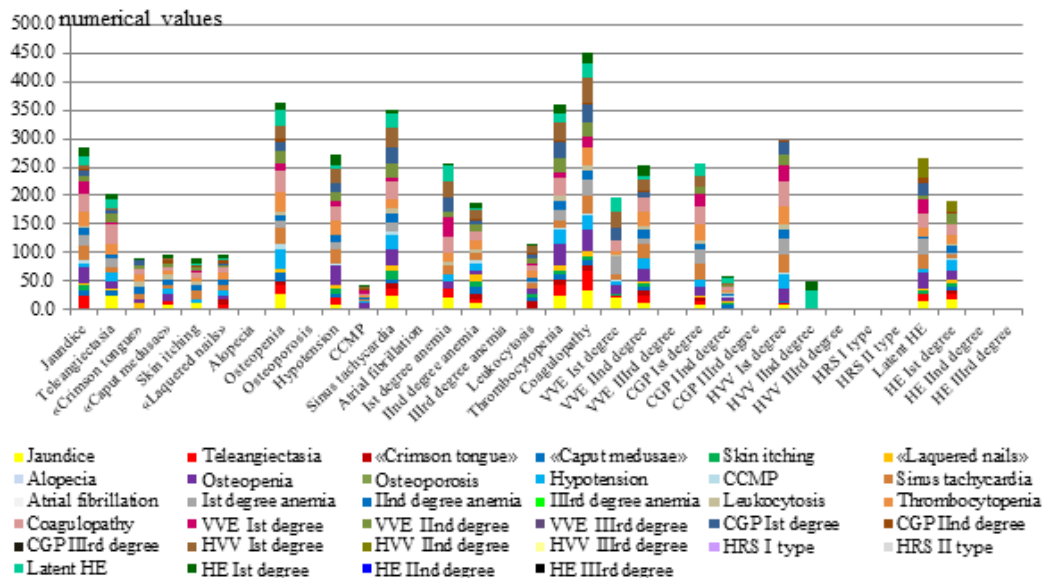


Fig. 4. Variants of the combinations of co- and polymorbid syntropic extrahepatic syndromes and nosologies in the cirrhotic patients with the 1st degree HPS

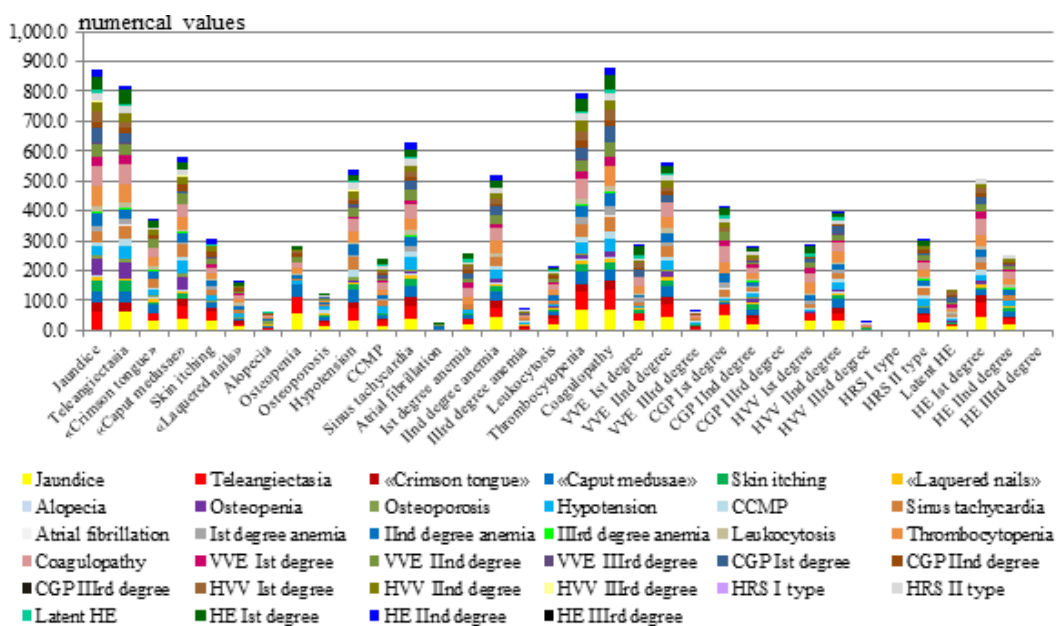


Fig. 5. Variants of the combinations of co- and polymorbid syntropic extrahepatic syndromes and nosologies in the cirrhotic patients with the 2nd degree HPS

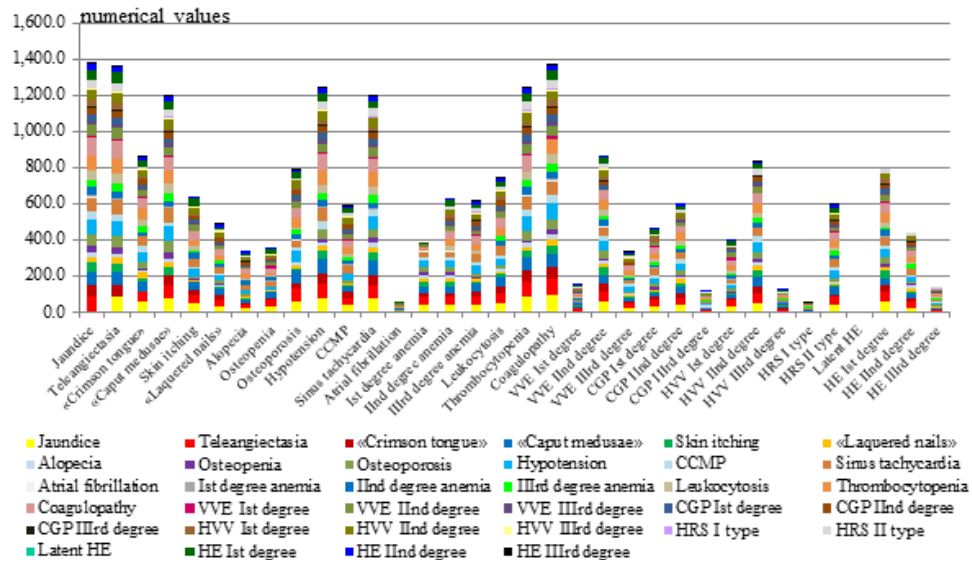


Fig. 6. Variants of the combinations of co- and polymorbid syntropic extrahepatic syndromes and nosologies in the cirrhotic patients with the IIIrd degree HPS

In the patients with I degree HPS were oftend detected the following combinations of co- and polymorbid extrahepatic syntropic nosologies: HVV of I degree and coagulopathy - in 42.9%; osteopenia with arterial hypotension, thrombocytopenia and coagulopathy - in 35.7%, in the same number of patients - telangiectasias and coagulopathy, however, it was significantly less than in the patients with the IInd (68.2%; $p < 0.01$) and the IIIrd (95.2%, $p < 0.001$) degree HPS, the difference between their values was also significant ($p < 0.01$). The combination of coagulopathy and jaundice was detected in 32.1% of the patients of this group, which was less than in the individuals with HPS of the IInd (65.9%; $p < 0.01$) and the IIIrd (95.2%) severity degree, these values were statistically different ($p < 0.01$). In 32.1% of the patients were found coagulopathy and sinus tachycardia, that was also lower than in other patients with II (50.0%) and III (76.2%; $p < 0.01$) degree HPS, with the difference between the latest values ($p < 0.05$). Coagulopathy and thrombocytopenia in the patients with I degree HPS was diagnosed with a frequency of 32.1%, which was less than this frequency in the individuals with the IInd (68.2%; $p < 0.01$) and the IIIrd (85.7%; $p < 0.001$) degree HPS. In the same number of the patients of the first group there was a combination of coagulopathy with the Ist degree CG; VVE of the Ist degree and anemia of the Ist degree, that was more often than in the patients with the IIIrd degree HPS (18.2%; $p < 0.01$); HVV of the Ist degree with sinus tachycardia and thrombocytopenia; latent HE and HVV of the IInd degree (Fig. 4).

In the patients with the IInd degree HPS there were often found the following combinations of syntropic nosologies: telangiectasias with coagulopathy and thrombocytopenia - in 68.2% that was significantly different, as mentioned above, from the values of the other two groups; jaundice

with thrombocytopenia and coagulopathy - in 65.9% of the patients, that in the first case was more often than in the patients with I (25.0%; $p < 0.001$) and less than in the patients with III (85.7%, $p < 0.05$) degree HPS, all the values were also significantly different ($p < 0.001$) and in the second case - also more likely than in those with HPS of I (32.1%; $p < 0.001$) and less than in the patients with III (95.2%, $p < 0.01$) degree HPS, with a significant difference between the latest values ($p < 0.001$). In 61.4% of the patients was found a combination of telangiectasia with jaundice, that was significantly different from such frequency in the individuals with the Ist (25.0%, $p < 0.01$) and the IIIrd (90.5%; $p < 0.01$) degree HPS. The difference between the values was significant ($p < 0.001$). In the same number of the patients there was met the combination of telangiectasias with thrombocytopenia, that again differed from the other two groups - with I (17.9%, $p < 0.001$) and III (85.7%; $p < 0.05$) degree HPS, with the significant difference in their values ($p < 0.001$). The frequency of osteopenia with jaundice and telangiectasias was 56.3%, the latter combination was met more often than in those with I degree HPS (14.3%; $p < 0.01$). The combination of coagulopathy and sinus tachycardia was found in a half (50.0%) of the patients with IInd degree HPS, which is less frequently compared with those of III (76.2%; $p < 0.05$) degree HPS. The same applies to these combinations - I degree HE with telangiectasias and coagulopathy.

The persons with III degree HPS were often had the following combinations: coagulopathy with telangiectasias, arterial hypotension and jaundice - in 95.2%; telangiectasias and jaundice - in 90.5%; telangiectasias with thrombocytopenia, jaundice and coagulopathy - in 85.7%; telangiectasias with hypotension, jaundice and thrombocytopenia - in 81.0%; «caput medusae» with telangiectasias, jaundice, arterial hypotension, sinus tachycardia, thrombocytopenia

and coagulopathy and also sinus tachycardia with telangiectasias, jaundice and coagulopathy - in 76.2%; sinus tachycardia and hypotension – in 71.4%. As seen in Figure 6, their frequencies were significantly higher ($p < 0.05$) than those in the persons of two previous groups.

Based on the results of our research, it could be argued that among the variants of compound and/or combined syntropic syndromes and nosologies in the cirrhotic patients with HPS of I degree there were diagnosed 14.3% of comorbid and 85.7% of polymorbid lesions, II degree - 2.9% and 88.3% respectively. In 100.0% of the patients with III degree HPS were detected polymorbid syntropic extrahepatic lesions. Moreover, the frequency of all the comorbid syntropic extrahepatic lesions in the cirrhotic patients was significantly ($p < 0.05$) decreasing with the increasing of the severity of HPS and the frequency of the polymorbid – was increasing ($p < 0.05$). This fact indicates the existence of the interdependence between the severity of HPS and the presence and severity of extrahepatic syntropic compound and/or combined syndromes and nosologies.

Conclusions

1. In the patients with I degree HPS was diagnosed 35.7% of cases of extrahepatic syntropic comorbid and in 64.3% - of polymorbid disorders. The most of them were the lesions of the digestive and circulatory (64.3%), digestive, circulatory and nervous (50.0%) systems. Among the variants of compound and/or combined syntropic nosologies were diagnosed 14.3% of comorbid and 85.7% of polymorbid lesions, including the most frequently encountered: I degree HVV and coagulopathy - in 42.9%, osteopenia and arterial hypotension, thrombocytopenia and coagulopathy - in 35.7%, in the same number of patients - telangiectasias and coagulopathy, coagulopathy and jaundice, sinus tachycardia, thrombocytopenia and I degree CG, VVE and anemia of I degrees, HVV of I degree with sinus tachycardia and thrombocytopenia, latent HE and HVV of II degree – in 32.1% of the examined patients.

2. In cirrhotic patients with II degree HPS were diagnosed 93.2% of cases of polymorbid extrahepatic syntropic disorders, including the most commonly encountered the combinations of the digestive system with “skin stigmata” and CNS disorders (in 93.2%), with the same frequency - CNS disorders and “skin stigmata”, in 90.9% - hematopoietic with circulatory, digestive, nervous systems disorders and “skin stigmata”. Among the variations of combinations and/or combined syntropic nosologies there were 88.3% of polymorbid, among them the most common – telangiectasias with coagulopathy and thrombocytopenia - in 68.2% of the patients, jaundice with thrombocytopenia and coagulopathy - in 65.9%, telangiectasias with jaundice and thrombocytopenia - in 61.4%, coagulopathy and sinus tachycardia, HE of I degree with telangiectasias and coagulopathy - in 50.0% of the patients.

3. In the patients with III degree HPS in 100.0% of the cases were found polymorbid extrahepatic syntropic combinations of the affected systems, among them the most frequently (in 100.0%) were verified the following: osteoarticular, hematopoietic, digestive and nervous with “skin stigmata”, osteoarticular with hematopoietic, digestive and nervous, hematopoietic with digestive and nervous, nervous with digestive systems. The same applies to the combinations of the polymorbid syntropic nosology units (coagulopathy with telangiectasias, arterial hypotension and jaundice - in 95.2%, jaundice and telangiectasias - in 90.5%, telangiectasias and thrombocytopenia, jaundice and coagulopathy - in 85.7%, telangiectasias with hypotension, jaundice and thrombocytopenia - in 81.0%).

REFERENCES

1. Курсов С.В., Михневич К.Х., Лизохуб Н.В. и соавт. Гепатопульмональный синдром. Медицина неотложных состояний 2009; 5(24): 35-39.
2. Abrahamovych M.O. Tsyroz pechinky: kharakterystyka somatychnykh poliorhannykh urazhen' i pryntsyпы dyferentsiyovanooho likuvannya: avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya d-ra med. nauk: spets. 14.01.02 «Vnutrishni khvoroby». L'viv: 2013; 43.
3. Abrahamovych O.O., Abrahamovych U.O., Fayura O.P. Komorbidnist': suchasnyy pohlyad na problemu; klasyfikatsiya (povidomlennya pershe). L'vivs'kiy Klinichnyy Visnyk 2015; 4(12): 56-64.
4. Alizadeh A., Fatemi S.R., Mirzaee V. et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis patients. World J. Gastroenterol. 2006; 12: 1954–1956.
5. Chepelevs'ka L.A., Krapivina A.A. Osoblyvosti smertnosti naseleennya Ukrayiny vid okremykh khvorob orhaniv travlennya. Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi 2013; 1(25): 54-58.
6. Fallon M.B. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease. J. Clin. Gastroenterol. 2005; 39: 138–142.
7. Gaines D.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. Liver Internat. 2004; 24: 397–401.
8. Grilo-Bensusan I., Pascasio-Acevedo J.M. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. World Journal of Gastroenterology 2016; 22(25): 5728–5741.
9. Krowka M.J., Mandell M.S., Ramsay M.A. et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. Liver Transpl. 2004; 10: 174–182.
10. Ramalingam V.S., Ansari S., Fisher M. et al. Respiratory Complication in Liver Disease. Critical Care Clinics. 2016; 32(3): 357–369.
11. Surani S.R., Mendez Y., Anjum H. et al. Pulmonary complications of hepatic diseases. World Journal of Gastroenterology 2016; 22(26): 6008–6015.
12. Zhang H.Y., Han D.W., Wang X.C. et al. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopul-

monary syndrome. World J. Gastroenterol. 2005; 11: 567–572.
13. Zulkifli A., Hilman Z.A., Tedyanto N.M. et al. Hepatopulmonary Syndrome: A Brief Review. Romanian Journal of Internal Medicine 2015; 54: 93–97.

SUMMARY

CHARACTER AND FREQUENCY OF THE VARIATIONS OF CO- AND POLYMORBID SYNTROPIC EXTRAHEPATIC LESIONS AND THEIR DEPENDENCE ON THE HEPATOPULMONARY SYNDROME SEVERITY DEGREE IN CIRRHOTIC PATIENTS

Abrahamovych O., Abrahamovych M., Tolopko S.,
Fayura O., Ferko M.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Ukraine*

In this study, we comprehensively examined 93 patients with liver cirrhosis, selected in a randomized manner, with the preliminary stratification by the presence of hepatopulmonary syndrome with the aim to study the nature and frequency of extrahepatic syntropic lesions of organs and systems and their dependence on the severity of lung injury that is necessary for the appointment of the most effective individualized comprehensive treatment. The results of our calculations showed that with the increasing of the hepatopulmonary syndromes severity degree, the nature and the frequency of the syntropic co- and polymorbid functional and organic extrahepatic lesions of the organs and body systems was significantly ($p < 0.05$) changing. Also some polymorbid disorders' combinations and/or combined variants of the syndromes and nosologies have been increasing in case of growing the severity of the hepatopulmonary syndrome, that shows their significant ($p < 0.05$) dependency.

Keywords: liver cirrhosis, syntropic co- and polymorbid extrahepatic lesions, hepatopulmonary syndrome.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ВАРИАНТОВ КО- И ПОЛИМОРБИДНЫХ СИНТРОПИЧНЫХ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ИХ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Абрагамович О.О., Абрагамович М.О.,
Толопко С.Я., Фаюра О.П., Ферко М.Р.

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

Комплексно обследовано 93 больных циррозом печени, отобранных рандомизированным принципом,

с предварительной стратификацией по наличию гепатопульмонального синдрома, с целью изучения характера и частоты внепеченочных синтропических поражений органов и систем в зависимости от тяжести поражения легких для назначения наиболее эффективного индивидуализированного комплексного лечения.

Анализ полученных в результате проведенного исследования данных выявил, что с нарастанием тяжести гепатопульмонального синдрома достоверно ($p < 0,05$) меняется характер и частота синтропических ко- и полиморбидных функционально-органических внепеченочных поражений органов и систем, увеличивается доля полиморбидных комбинаций и/или сочетаний синдромов и нозологий, что свидетельствует об их достоверной ($p < 0,05$) зависимости.

რეზიუმე

კო- და პოლიმორბიდული სინტროპული ექსტრაჰეპატული დაზიანებების ხასიათი და ვარიანტების სიხშირე ღვიძლის ციროზით დაავადებულეებში და მათი დამოკიდებულება ჰეპატოპულმონური სინდრომის სიმძიმის ხარისხზე

ო. აბრაგამოვიჩი, მ. აბრაგამოვიჩი, ს. ტოლოპკო,
ო. ფაიურა, მ. ფერკო

დანილო გალიცკის სახ. ღვთის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორგანოების და სისტემების ექსტრაჰეპატული სინტროპული დაზიანების ხასიათისა და სიხშირის შეფასება ფილტვების დაზიანების სიმძიმის გათვალისწინებით, რაც მნიშვნელოვანია კომპლექსური ეფექტური ინდივიდუალური მკურნალობის შერჩევასათვის. გამოკვლევაში კომპლექსურად იყო შესწავლილი ღვიძლის ციროზით დაავადებული 93 პაციენტი, შერჩეული რანდომულად და ჰეპატოპულმონური სინდრომის წინასწარი სტრატეგიკაციით.

დადგენილია, რომ ჰეპატოპულმონური სინდრომის სიმძიმის ზრდასთან ერთად, სარწმუნოდ ($p < 0,05$) იცვლება სინტროპული კო- და პოლიმორბიდული ფუნქციურ-ორგანული ექსტრაჰეპატული დაზიანებების ხასიათი და სიხშირე, აგრეთვე, იზრდება პოლიმორბიდული კომბინაციების და/ან სინდრომების და ნოზოლოგიების თანხვედრილობის წილი, რაც მიუთითებს მათ შორის დამოკიდებულებების სარწმუნობაზე ($p < 0,05$).

HURTLE CELLS IMMUNOHISTOCHEMICAL ACTIVITIES IN HASHIMOTO THYROIDITIS PARENCHYMA

Tsagareli Z., Kvachadze T., Melikadze E., Metreveli L., Nikobadze E., Gogiashvili L.

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

It is well evidenced that hypothyroidism, especially, due to the Hashimoto autoimmune thyroiditis, leads to the increased risk of both reproductive (conception, pregnancy) dysfunctions, as well as to the greater risk of thyroid gland, breast and cervical oncological disorders [5,9].

Significant changes in terms of clinical – morphological and molecular-biological profile of thyroid gland disorders are observed throughout the regions of Georgia [3,4]. Hypothyroidism in the regions of Georgia is associated with demographic, social and medico-geographic issues, specifically:

1. The occurrence of proliferative variants of nodular disorders with increased expression of different class factors was observed to rise in young adults (up to 25 years age).
2. The occurrence of hypothyroidism in a shape of multinodular goiter was increased at the background of diminished incidence of diffuse-toxic goiter in adults, which, by modern understanding, is associated with obligatory risk of cancer [1,19].
3. The rise of Hürtle cell population in the structure of nodular (multinodular) goiter is observed (>40%), which is the predictor of:
 - a) Tendency to hypothyroidism,
 - b) Cellular dysplasia in thyroid gland TG tissue,
 - c) Disorganization of the organ architectonics.

The author's previous study was shown that on the microvascular density and hyperemia background, Hürtle cells hyperplasia is most useful prognostication sign of cellular dysplasia and hypothyroidism [2,6,7,12,15]. The frequent presence of Hürtle cells (HC) in nonneoplastic pathology, particularly, in Hashimoto thyroiditis and dysplasia as solid nests like hyperplasia or adenomatous growth in extracellular spaces in contrast to Riedel's thyroiditis. There is no extrathyroidal fibrosis, noted as a rare form of chronic thyroiditis characterized by an inflammatory proliferative fibrosing process [10,16,17].

It was suggested, that in all thyroid dysfunction Hürtle cells number and activity increased in parafollicular spaces [7]. Concurrently, S-100 protein and TTF-1 expression display, especially into adenomatous and infiltrative foci. It's important, that all above described changes determinate the dysplasia and architectonic disorganization of thyroid parenchyma [14].

These findings show direct correlation between Hürtle specific S-100 protein and TTF-1 receptors activities and anti-TPO antibodies titre [10].

The study objective - Molecular-biological proposal and role of Hürtle cells in Hashimoto thyroiditis parenchyma modification and pathogenesis.

Materials and methods. Study subject – specimens (tissue fragments) collected from TG surgery (thyroidectomy) for molecular (receptor) diagnosis of Hürtle cells activities using routine histological and immunohistochemical samples.

89 cases of surgically resected thyroid during the period 2014-2016, were selected in Hashimoto thyroiditis diagnosis and Hashimoto with the Hürtle cells history. Control group include 10 cases of simple nodular goiter, and 5 cases of Riedel's thyroiditis (Riedel's struma). Formaline fixed paraffin-embedded thyroid tissue sections were used for immunohistochemical analysis on the: 1) TSH receptor (Biogenex, USA), 2) S-100 protein (clone RTU-S100q, Biogenex), 3) TTF-1 (clone SPT24, Novocastra). Data of the reaction were measured quantitatively in 100 areas from each recording group from "0" to 4 scores. Methods also include hematoxylin and eosin, elastica – van Gieson staining, preparation and statistical speciality - performed using Microsoft Excel 7.0 and SPSS version 22.0.

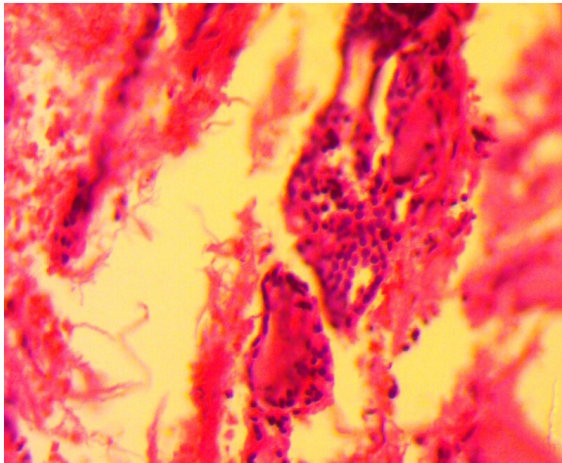
The patients histories, thyroid functional activities and Anti-TPO and Anti-TG levels were given in Table 1.

Table 1. Clinical-laboratory data of Hashimoto thyroiditis

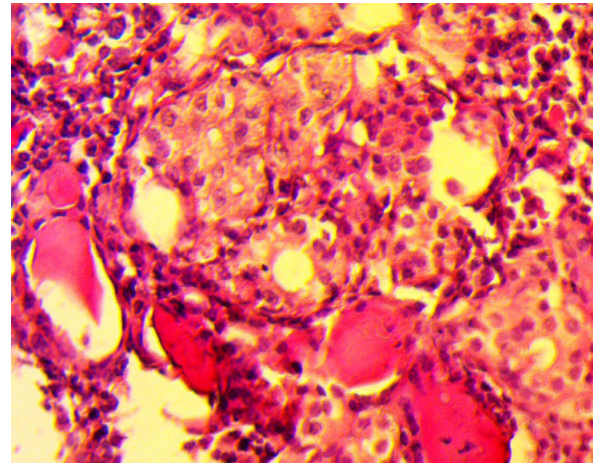
Patient age	47±18
Sex (male/female)	10/49
Indication for thyroidectomy: 1/2/3/4/5	12/19/7/17/4
Duration of the disease (years) ^a	5±4
Functional state of thyroid gland (subclinical hypo/eu/hyperthyroidism) ^b	18/11/3
Anti—peroxidase antibodies (Anti-TPO)	186(63-438 IU/ml)
Anti-thyroglobulin antibodies (Anti-TG)	510 (167-1178 IU/ml)

Table 2. General histological changes in lymphoid and fibrotic types of Hashimoto thyroiditis

Histological changes	Fibrotic type of Hashimoto thyroiditis n=30	Lymphoid type of Hashimoto thyroiditis n=29
Stroma fibrosis: interfollicular/interlobular	21/9	7/22
Stroma fibrosis level (3+, 2+, 1+, -).	15/11/4/0	12/7/10/0
Lymphoplasmocytic infiltration 3+, 2+, 1+, -	20/8/2/0	7/10/12/0
Number of plasma cell on high magnification	91±31	57±7



a



b

Fig. 1. Hürtle cell activities in Hashimoto thyroiditis parenchyma. (H@E):

a – The sites of Hürtle cell hyperplasia in parafollicular domain with disorganization of glandular tissue, X160;
b – adenomatous changes of Hürtle cells in parafollicular domain, X 200

Clinico-pathological variations of Hashimoto thyroiditis are quite variable and lacking the distinct differentiating signs from chronic lymphocytic thyroiditis. In parallel with intensive lymphoid cell infiltration in thyroid parenchyma, the level of growth factors is increased in serum and interfollicular vascular area and creates a intermittent hypo- and hyperthyroidism state [10,18].

Results and their discussion. Histological findings: On the basis of the hematoxylin and eosin, Elastica van Gison and immunohistochemical staining connective tissue distribution and intensity in Hashimoto parenchyma was show as : 1) Interlobular fibrosis; 2) Interfollicular fibrosis; 3) Scar fibrosis.

Fibrotic type of Hashimoto thyroiditis manifested by: 1) Interfollicular and scar type fibroplastic lesion; 2) Diffuse lymphoplasmocytic infiltration in parenchyma; 3) High titer of anti-TPO-antibodies; 4) Short anamnesis from the diagnose to surgery.

Lymphoid type of Hashimoto thyroiditis includes: 1) Reduction of thyroid follicles; 2) Necrosis of germinative centers of limphoid follicles; 3) Interfollicular-interlobullar invasion of fibrotic tissue; 4) High TSH and low/moderate titer of anti-TPO- antibodies, low T3 level in blood serum; 5) Long anamnesis from the diagnoses to surgery.

Riedel's thyroiditis was characterized as large field of inflammatory proliferative fibrosing process and scar type fibroplastic lesion.

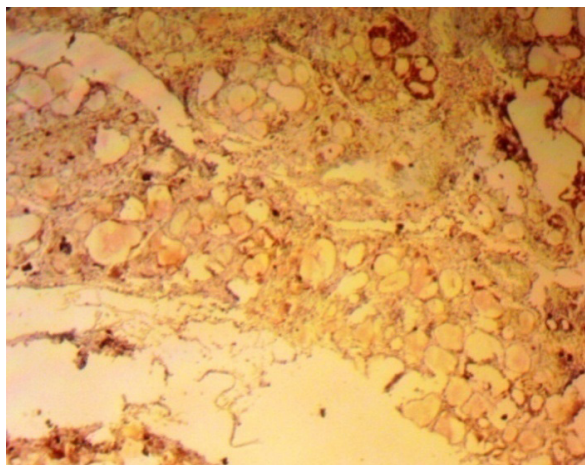
All histological changes were collected and resulting in following Table 2.

Hashimoto's parenchyma is comprised by Hürtle cell modulation in 70% from all Hashimoto's cases (Fig. 1 a,b).

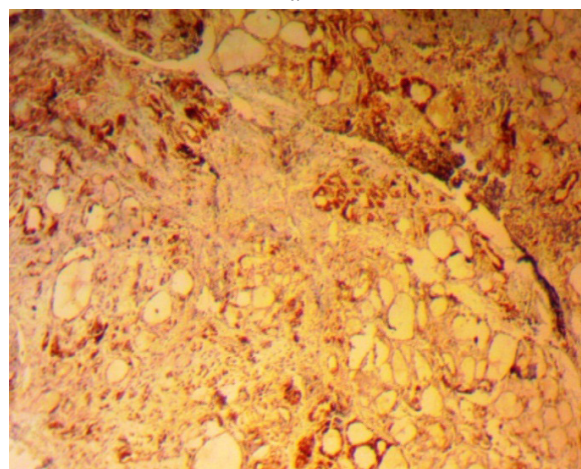
S-100 protein expression is strongly intensive in lymphoid variants of Hashimoto thyroiditis (Fig. 2a), particularly strong under Hashimoto thyroiditis combination with Hürtle cell adenoma; the specific reaction involved as periphery of lesion's foci also in adenoma's capsule (Fig. 2b).

These are composed of S-100 positive oncocytes in adenomatous growth areas (Fig. 2). TTF-1 positive similar foci of nuclei expression, but TSH receptor reaction was negative, while Riedel's struma has shown no positive S-100 protein and TTF-1 transforming activities, except TSH receptors positivity in subcapsular zones.

TTF-1 expression in Hürtle cells adenoma represents clusters and sheets of oxyphil cells nuclei, versus of negative reaction in Riedel's struma prominent bundles of fibrous tissue, entertained into, intra- and extrafollicular domains (Fig. 3).



a



b

Fig. 2. S-100 protein immunoreaction in Hurtle cells: a – lymphoid variant of Hashimoto with high receptor activity; b – intensive immunoperoxidase reaction in capsule of adenoma and its periferal areas. Immunoperoxidase reaction, X160

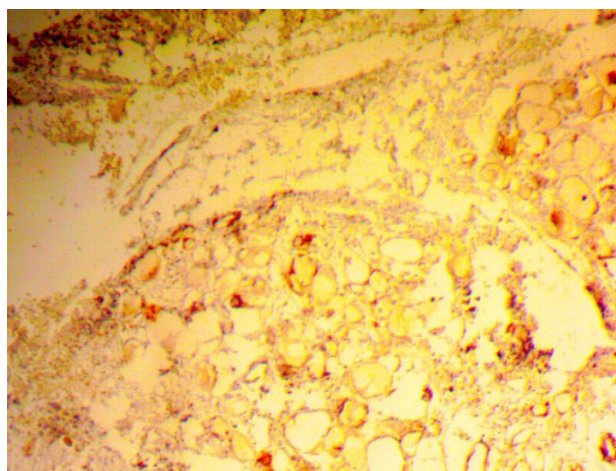


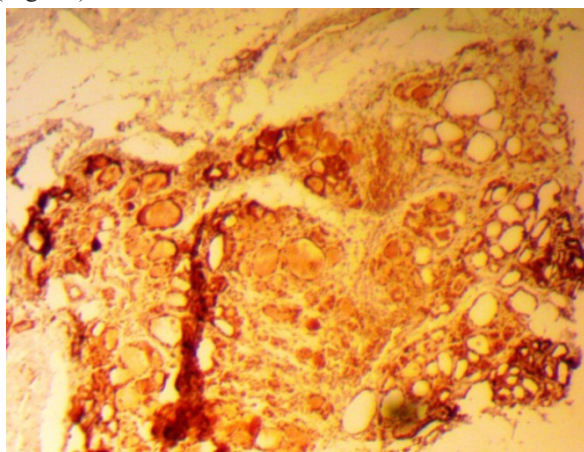
Fig. 3. Riedel's struma. Parathyroid area light reaction on the S-100 protein have shown. Immunoperoxidase reaction, X160

Histopathology has revealed large branched areas of fibrosis and sclerosis accompanying of follicular structure

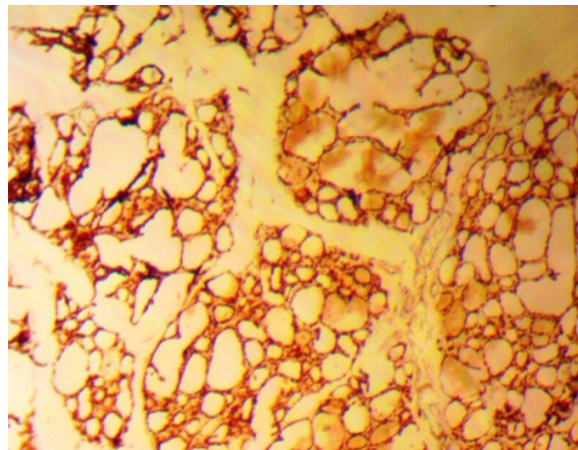
replacement. Nodular goiter simples, as control, represent negative or low expression on the all studied substances.

Hurtle cells transformation associated with Hashimoto thyroiditis, also demonstrate Hürtle adenoma with well defined, non-invasive encapsulated variant with high S-100 positive stained parenchyma, surrounding by severe lymphoplasmocytic infiltration areas.

Thyreotranscriptional factor-1 (TTF-1) was detected in nuclei of oncocytes, especially within adenomatous hyperplastic areas (Fig. 4a); only background positive staining on TTF-1 was shown in Riedel's struma tissues specimens (Fig. 4b).



a



b

Fig. 4. TTF-1 factor immunoreaction in Hurtle cells: a - Hashimoto thyroiditis and Hürtle adenomatous hyperplasia, b - Riedel's struma, absence of TTF-1 positive areas. X160

The present study was designed to evaluate the participation and utility of Hurtle cells morphological requirement and transformation under Hashimoto autoimmune thyroiditis versus Riedel's struma. Several markers have been evaluated to detect induced activities of Hurtle cells.

The present study was shown that TPO antibody (anti TPO) titres strongly binds to thyroid cells in Hashimoto lesions

whereas S-100 protein activities and TTF-1 displays under glandular parenchyma are different. They have been shown to be implicated in Hashimoto thyroiditis including both lymphoid and fibrous variants related to nuclear transforming activities. The occurrence of oncocyctic transformation as solid cell nests or adenomatous growth with S-100 specific protein expression is more prominent in Hashimoto thyroiditis lymphatic variant, but histogenetic relationship between this to processes is widely debated [6,16].

Considering our data about strong positivity of Hürtle cells nuclear TTF-1 expression we agree with the opinion that proteins of nuclear genes are involved in the processes of oncocytes mitochondrial membrane proteins mutation. Regardless of the ways of oncocyctic transformation, the proliferative activity shown higher than in Riedel's struma and in surrounding follicular cells [1,16,18]. By Jose Cameselle-Teijeiro et al. [6,8], the clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural findings of Riedel thyroiditis indicate on the IgG4 related disease, whereas Hürtle cells activities in Hashimoto parenchyma, as our data have shown, are generally considered to hypothyroidismus and reflect "a diagnostic dilemma". Thyroid parenchyma disorganization and mollecular molecular biological atypia with Hürtle cells are proceses due to hypothyreoidismus, asa well as, neuroectodermal cells prominent activities in 70% of Hashimoto cases.

REFERENSES

1. Antonelli A., Ferri C., Ferrari SM. et al. Increased risk of papillary thyroid cancer in systemic sclerosis associated with autoimmune thyroiditis. *Pharmacology (Oxford)* 2015; 11; 358. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
2. Atsuko Kasalima, Cameselle-Teijeiro J. et al. A Calcitonin non-producing neuroendocrine tumor of the thyroid gland. *Endocr. Pathol.* 2016; 27 (4): 325-331.
3. Barabadze E., Burkadze G., Munjishvili V. Accurate diagnosis of thyroid nodules: a Review of Dignostic dilemmas on thyroid fine-needle aspiration biopsies. *GMN* 2016; 3(252): 89-95.
4. Barabadze E, Burkadze G., Munjishvili V. Distribution of thyroid pathologies in different age groups in Georgia. *GMN* 2015; 9(246); 41-46.
5. Beruchashvili M., Gogiashvili L., Tsagareli Z., Topuria Z. Morphology of the reproductive age women cervical epithelium under hypothyreosis. *GMN* 2013; 1 (214): 62-67.
6. Cameselle-Teijeiro J., Fachal C. et al. Thyroid Pathology findings in cowden syndrome: A clue for the diagnosis of the Pten Hamartoma tumor syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015; 144 (2): 322-328.
7. Cameselle-Teijeiro J., Ferreira R., Carames N. et al. Absence of the BRAF and the GRM – is mutation in oncocyctic (Hürtle cell) solid cell nests of the thyroid. *American Journal of Clinic. Pathol.* 2012; 137: 612-618.
8. Cameselle-Teijeiro J., Ladra MJ, Increased lymphangiogenesis in Riedel Thyroiditis (immunoglobulin G4 related

- thyroid disease). *Virchows Arch.* 2014; 465 (3): 359-364.
9. Gheorghisan-Galateanu A.A., Carsote M., Tezea D. et al. Premature ovarian failure and thyroid anomalies in patients with autoimmune distrubances. *Gineco. eu Journal* 2015; 11: 53-55.
 10. Gogiashvili L., Tsagareli Z., Chkhobadze M. Immunohistochemical features of Hashimoto thyroiditis. *Intern. Cong. Euromed -16, Hanover: 2016; Abst. of papers, 26-28.*
 11. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. Doherty G. et al. American Thyroid Association Menejment Guidelines for Adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 1-144.
 12. Hennessey J.V. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (10): 3031-3041.
 13. Kakudo K., Mori I. Liu Z., Hui Z., Kakudo M., Wakasa T. Papillary microcarcinoma and microtumor of the thyroid gland. *J. of Basic and Clinical Medicine* 2013; 2(1): 1-6.
 14. Mai Kien T., Elmontaser G., Perkins G., Thomas J., Stinson W. Benign Hürtle cell adenoma with papillary architecture: A benign lesion mimicking oncocyctic papillary carcinoma. *Intern. J of Surgical Pathol.* 2005; 13(1): 37-41
 15. Maximo J., Lima H., Prazeres P., Soares, Sorbino-Simoes M. The Biology and the genetics of Hürtle cell tumors of the thyroid *Endocr. Relat. Cancer* 2012; 19: 131-147.
 16. Papi G., LiVolsi V. Current concepts on Riedel Thyroiditis. *Am J. Clin. Pathol.* 2004; 121: 50-63.
 17. Rurua N., Gogiashvili L., Tsagareli Z. Immunohistochemical investigation of angiogenesis activity in thyroid gland under Hashimoto's thyroiditis diffuse toxic goiter. *J. of Basic and Clinical Medicine* 2015; 4(1): 32-35.
 18. Verburg F.A., Mader U., Kruitwagen C.L., Luster M., Reiners C. A comparison of prognostic classification systems for differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 2010; 72(6): 830-838.
 19. Yaqiong L., Gengyin Z., Ozaki T., Nishihara E., Matsuzuka F., Bai Y., Liu Z. Taniguchi E. Miyauchi A., Kakudo K. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease. *Modern Pathology* 2012; 25: 1086-1097.

SUMMARY

HURTLE CELLS IMMUNOHISTOCHEMICAL ACTIVITIES IN HASHIMOTO THYROIDITIS PARENCHYMA

Tsagareli Z., Kvachadze T., Melikadze E., Metreveli L., Nikobadze E., Gogiashvili L.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Alexandre Natisvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

The present study was designed to evaluate the participation and utility of Hürtle cells morphological requirement and transformation under Hashimoto autoimmune thyroiditis versus Riedel's struma. Several markers have been evaluated to detect induced activities of Hürtle cells.

Study subject – specimens (tissue fragments) collected from TG surgery (thyroidectomy) for mollecular (receptor) diagnosis of Hürtle cells activities using routine histological and immunohistochemical samples. 89 cases were selected in Hashimoto thyroiditis diagnosis with Hürtle cells history (adenoma and adenomatous growth of oncocytes). Markers as: TSH receptors, TTF-1, S-100 protein, also anti-TPO and anti-TG levels in blood plasm were detected.

It was shown that solid cell cluster-nests like agregation of oncocytes and adenomatous growth foci in parafollicular areas with anti-TPO and anti-TG antibodies levels arising while Riedel's struma shown only large intra- and extra glandular inflammatory proliferative fibrosing process. Large positive expression of TTF-1 and S-100 protein and the negative reaction of TSH receptor factor suggest that Thyroid parenchyma disorganization and mollecular biological atypia with Hürtle cells are proceses due to hypothyroidismus, as well as neuroectodermal cells prominent activities in 70% of Hashimoto cases.

Keywords: Hürtle cells, Hashimoto thyroiditis, Riedel's struma, immunohistochemistry.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ГЮРТЛЯ В ПАРЕНХИМЕ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО

Цагарели З.Г., Квачадзе Т.И., Меликадзе Е.Б.,
Метрели Л.А., Никобадзе Е.Г., Гогиашвили Л.Е.

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

Исследована экспрессия протеина S-100 и тиреотрансформирующего фактора TTF-1 в клетках Гюртля (оркоциты) при аутоиммунном тиреоидите Hashimoto (AT) с целью определения роли и активности клеток-онкоцитов в формировании морфо-функционального статуса щитовидной железы при AT. Изучены 89 образцов хирургически удаленной ткани щитовидной железы, в том числе 5 – струма Риделя; 10 образцов узлового эутиреоидного зоба служили группой сравнения. Имунные маркеры TSH, TTF-1, протеин S-100 изучены в соответствии с протоколами фирмы изготовителя "Biogenex" (США). В плазме крови определяли активность анти-TPO и анти-TG антигенов в плазме крови.

Показано, что в 70% случаев тиреоидит Hashimoto сопровождается активизацией онкоцитов от кластерно-гнездового скопления клеток в парафолликулярном домене до аденом и аденоматозных разрастаний, увеличением титра анти-TPO, анти-TG и низкой TSH экспрессией в отличии от тиреоидита Риделя; экспрес-

сия S-100 протеина и TTF-1 фактора была позитивной в ядерных и цитоплазматических доменах онкоцитов.

Факт перестройки щитовидной железы при AT с активностью факторов роста и дезорганизацией основных структур железистой ткани, по нашему мнению, является не только следствием гипотиреоза, но и молекулярно-биологической атипии щитовидной паренхимы в результате активизации клеток нейроэктодермального генеза.

რეზიუმე

ჰიურტლის უჯრედების იმუნოჰისტოქიმიური აქტივობა ჰაშიმოტოს თიროიდიტის პარენქიმაში

ზ. ცაგარელი, თ. კვაჭაძე, ე. მელიქაძე,
ლ. მეტრელი, ე. ნიკობაძე, ლ. გოგიაშვილი

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

შესწავლილია პროტეინ S-100 და TTF-1 მატრანსფორმაციებელი ფაქტორის ექსპრესია ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს ონკოციტების (ჰურტლის უჯრედები) როლისა და აქტივობის დადგენის მიზნით ფარისებრი ჯირკვლის (FJ) პარენქიმის მორფო-ფუნქციური სურათის ჩამოყალიბებაში. გამოკვლეულია 89 პაციენტის ქირურგიულად ამოკვეთილი ფჯ, მათ შორის 5 – რიდელის ჩიყვი; კვანძოვანი ეუთირეოიდული ჩიყვის 10 – შემთხვევა გამოყენებულია საკონტროლო ჯგუფის სახით. იმუნური მარკერები: TSH, TTF-1, S-100 პროტეინი გამოკვლეულია მწარმოებელი ფირმის (Biogenex, აშშ) რეკომენდაციების მიხედვით. სისხლის პლაზმაში შესწავლილია ანტი-TPO, ანტი-TG ანტისხეულების ტიტრი.

ნაჩვენებია, რომ ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს 70% შემთხვევაში, ჩვენს მასალაზე, რიდელის თირეოიდიტიდან განსხვავებით, ფიქსირდებოდა ონკოციტების მორფო-ფუნქციური აქტივობის ფორმები კლასტერულ-ბუდობრივი აკუმულაციიდან პარაფოლიკულურ დომენში ადენომისა და ადენომატოზური ტიპის ზრდის ჩათვლით, რასაც თან სდევდა ანტისხეულების ტიტრის ზრდა და TSH ექსპრესიის მკვეთრი დაქვეითება.

ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის დეზორგანიზაცია ტრანსფორმაციის ფაქტორის თანამონაწილეობით, ონკოციტების ფუნქციური აქტივობის გაძლიერება, ჩვენი აზრით, არის არა მარტო ჰიპოთირეოიდიზმის, არამედ ფჯ უჯრედთა მოლეკულურ-ბიოლოგიური ატიპიის შედეგი. ნეიროექტოდერმული გენეზის უჯრედების გააქტივების ხარჯზე.

DIFFERENCES IN ECG CHARACTERISTICS AND CO-MORBIDITIES AMONG PATIENTS WHO UNDERWENT ELECTIVE SURGICAL REPAIR

Botchorishvili I., Sharashidze N., Pargalava N., Pagava Z., Saatashvili G.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; The Center of Vascular and Heart Diseases, Tbilisi, Georgia

Worldwide volume of major surgery is large and it counts above 230 million annually [12]. As population grows old, more high-risk cardiac patients will undergo surgery and perioperative cardiac complication becomes an increasing problem [7]. The major goal is to assess the risk of Myocardial Infarction (MI), Heart Failure (HF), Life-threatening, Arrhythmias (LTA) which are the most common causes of mortality and cardiac complications during non-cardiac surgery. Patient's condition before surgery, the comorbidities, and the urgency, magnitude, type, and duration of surgical procedure is very important for the risk stratification. Cardiac complications can arise in patients with documented as well as asymptomatic ischemic heart disease (IHD), Left Ventricular (LV) dysfunction, Valvular Heart Disease (VHD), and arrhythmias, who undergo surgical procedures that are associated with prolonged hemodynamic/cardiac stress. In perioperative myocardial ischemia two mechanisms are important: 1) a misbalance between the supply-demand ratio of blood flow, in response to metabolic demand due to coronary artery stenosis, that may flow limiting by perioperative hemodynamic fluctuations and 2) acute coronary syndromes (ACS) due to stress-induced rupture of vulnerable atherosclerotic plaque with vascular inflammation [5].

According to recent ESC/AHA guidelines on non-cardiac surgery: aortic and major vascular open surgery is considered as one of the high-risk procedure for cardiac complications among other surgical interventions [5]. Especially the open elective aortic surgery (EAAS) is a high-risk surgical procedure [3]. Patients are often over 60 years of age and usually have several co-morbidities including coronary artery disease, diabetes mellitus and renal impairment [11]. The procedure carries a considerable morbidity and mortality ranging from 2 to 10% [2,4]. The two main indications for EAAS are aortic aneurysm disease and aorto-iliac occlusive disease. These two diseases may be considered as two distinct pathological entities with differences not only in pathanatomy, but also in patient characteristics, pathophysiology and different response to surgery [9].

Several studies were conducted to estimate some risk profiles in patients with AAA and LS. Shteinberg D. et al. compared risk factors between AAA and LS. The study demonstrated significant differences in several atherosclerotic risk factors and in the prevalence of inflammatory mediators. AAA differed from LS by the inflammatory response, existence of a genetic predisposition, and involvement of risk factors [9]. K. Singh et al. studied a prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms. Results

showed that age, smoking status, hypertension and low level of high density cholesterol (HDL) were dominant risk factors associated with AAA [10]. In another study Forsdahl SH et al. also showed that risk factors such as smoking and low HDL significantly increased the risk of AAA development [6]. Aggarwal S. et al. published that dominant risk factors for AAA are age, sex, ethnicity (especially Caucasian), smoking, positive family history and hypertension [1]. On the other hand studies showed that risk profile for LS includes tobacco use, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypertension and advanced age. Especially in patients with diabetes mellitus risk increases by age [8]. A lot of studies showed that abdominal aortic aneurysm (AAA) and aorto-iliac occlusive disease-Lerish Syndrome (LS) are multifactorial vascular disorders with a different pathogenesis and risk factors. Due to different etiology and pathogenesis of these two diseases, there must be difference between prevalence of factors which may contribute complications during non-cardiac surgery and such patients needs more careful assessment of perioperative cardiac risk.

Above mentioned indicates that LS and AAA have different composition of risk factors. Thus an assessment of perioperative cardiac risk in aortic aneurysm disease and aorto-iliac occlusive disease needs more clarification. We aimed to assess a difference of ECG characteristics and a prevalence of comorbidities between patients with LS and AAA.

Material and methods. Data was collected for all adult patients who underwent surgical repair of AAA or LS at "The Center of Vascular and Heart Diseases" between 2010 and 2014. We studied 373 patients. 124 of them were in AAA group and 249 patients were in LS group. The majority of patients were male (92% in both groups). The data was not analyzed for female due to its small number. Demographic data were collected for all patients by angiologists. LS was defined as intermittent claudication. Vascular lab. analyses - avaluation of ABI index by doppler ultrasound modality and periphery angiography examination were performed for verification of diagnosis. By ultrasound doppler scanning or computer tomography scans AAA was defined as abnormal dilatation of the abdominal aorta with diameter of ≥ 4 sm and patients with symptoms were considered for surgical treatment. RF was estimated according to GFR values. All patients were examined by cardiologist for assessment of perioperative cardiac risk. Also a diabetes mellitus was previously diagnosed by endocrinologist. Standard 12-lead ECG were performed with paper speed 25 sec. QT segment was calculated from the onset of QRS complex to the T

Table. Analyzed characteristics of patients with aneurysmal and occlusive arterial disease

Characteristics		N	Mean	Std. Deviation	P
Age	LS	249	63.69	8.810	0.0000
	AAA	124	67.90	8.219	
Coronary arteri disease%	LS	245	37%		0.7000
	AA	119	39%		
Revascularization%	lerish	249	7%		0.7500
	AAA	124	6%		
Arterial Hypertension	LS	249	49%		0.0000
	AAA	124	65%		
Diabetes mellitus	LA	245	27%		0.4803
	AAA	120	8%		
Renal failure	LS	249	51%		0.0200
	AAA	124	64%		
Peripheral artery disease	LS	247	98%		0.0000
	AAA	119	48%		
QTc	LS	245	418.80	32.043	0.0150
	AAA	114	429.44	49.919	
QT dispersion	LS	186	0.04	0.026	0.0092
	AAA	69	0.02	0.028	

wave offset at the crossing point of isoelectric line. If there was registered biphasic T wave the termination of last one was considered final crossing of isoelectric line. In case of U wave onset of last one was considered as T wave termination. We analyzed 2-3 average complex for every single lead. Extra systolic and postextrasystolic complexes were not calculated as well as ECG during complete intraventricular block. We haven't analyzed prolonged QT interval and drug-induced ECG abnormalities. If T wave was not clear shaped, such lead was not used for analyzes. For calculation of heart rate-corrected QT interval (QTC) we used a Bazett's formula. $QTc = QT / \sqrt{RR^2}$. Repolarization dispersion was calculated as a differences between maximal and minimal duration of QT interval in at least 12 leads. HR was calculated from the median complexes. When data was collected perioperative cardiac risk was assessed by cardiologist according to ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular risk assessment and managment. Echocardiographic examinations were performed for each patient, but we didn't analyze a data for current study.

For statistical analyses two-tail Student's T-test and Fisher's exact test was used SPSS 22 (Table).

Results and their discussion. Out of 373 patients a gender majority of them was male (92% in both groups). Patients with LS were younger than patients with AAA (63.69±8.219 and 67.90±8.810 P=0.0000, respectively). Prevalence rate of CAD didn't significantly differed between two groups LS and AAA (37% and 39% P=0.7000, respectively) as well as rate of revascularization (7% and

6% P=0.7500, respectively). Prevalence rate of DM was higher in patients with LS compared with AAA (27% and 8% P=0.0000 respectively). RF was significantly low in LS group (51% and 64% P=0.0200 respectively), especially RF at III and IV stage (10% and 20% P<0.0100 and 3% and 8%±0.264 P<0.0400, respectively). PAD was more prevalent in LS group (98% and 48% P=0.0000, respectively). Prevalence rate of AHT is significantly low in LS (49% and 65% P=0.0000, respectively).

A prevalence rate of increased QTd (>0.07ms) was high in LS group but the difference between these two groups was not statistically significant (16% and 9% P=0.1563, respectively). Absolute number of prolonged QTd was high in LS group in comparison with AAA and this difference was statistically significant (0.04±0.026 and 0.02±0.028 P=0.0092, respectively). QTC remained in normal range in both groups.

Current study shows that rates of CAD and revascularization did not differ between patients with AAA and LS. Actually this data needs updates. High incidence of DM and PAD was detected in patients with LS. Prevalence of AHT, RF was higher in AAA group compared with LS. These findings indicates: a) Different composition of risk factors in two groups; b) High incidence of renal failure in AAA group may contribute a progression of renal dysfunction in this patients during/after surgery. c) A prolonged QTd was prolonged QTd - was high in LS group which may contribute heightened risk of fatal arrhythmias in this patients. Further studies are needed for evaluation a prevalence rate of prolonged QTd in the large population.

REFERENCES

1. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp. Clin. Cardiol.* 2011;16(1): 11-15.
2. Beck AW, Coodney PP, Nolan BW. et al. Predicting 1 year mortality after elective abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc. Surg.* 2009; 49: 838-844.
3. Bisgaard J, et al. Aortic aneurysm disease vs. aortic occlusive disease: differences in outcome and intensive care resource utilisation after elective surgery: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(2):65-72.
4. Chiu KWH, Davies RSM, Nightingale PG. et al. Review of direct anatomical surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc. Endovasc. Surg* 2010; 39:460-471.
5. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal* 2014; 35: 2383–2431.
6. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms A 7-Year Prospective Study: The Tromso Study, 1994–2001. *Circulation* 2009; 119: 16.
7. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative Myocardial Infarction. *Circulation* 2009; 119: 22.
8. Sen I, Agarwal S. Clinical profile of aortoiliac occlusive disease and outcomes of aortobifemoral bypass in India. *Journal of Vascular Surgery* 2013; 57 (2): 20S–25.
9. Shtienberg D, Halak M, Shapiro S. et al. Abdominal aortic aneurysm and occlusive disease; a comparison risk factors and inflammatory response. *Eur J Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 58:191-195.
10. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-based Study. The Tromso Study. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154(3):236-44.
11. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE. et. al. Quantifying the risk of hypertension, age, sex and smoking in patients with aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2000; 8:195-200.
12. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet.* 2008; 372(9633): 139-44.

SUMMARY

DIFFERENCES IN ECG CHARACTERISTICS AND CO-MORBIDITIES AMONG PATIENTS WHO UNDERWENT ELECTIVE SURGICAL REPAIR

Botchorishvili I., Sharashidze N., Pargalava N., Pagava Z., Saatashvili G.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; The Center of Vascular and Heart Diseases, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to assess differences in ECG features and prevalence of comorbidities between two groups of patients: with Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) and Aorto-Iliac Occlusive Disease-Leriche Syndrome (LS).

Data was collected for all consecutive adult patients who underwent elective surgical repair of AAA (fusiform aneurysm) or LS at “The Center of Vascular and Heart Diseases” (Tbilisi, Georgia) between 2010 and 2014. We studied a prevalence of Arterial Hypertension (AHT); Diabetes mellitus (DM); Renal Failure (RF), Peripheral Artery Disease (PAD), Coronary Artery Disease (CAD) and rate of coronary revascularization in these patients; We also, investigate some of the electrocardiographic characteristics: Corrected QT interval (QTC), QT dispersion (QTD).

The majority of patients were male (92% in both groups). Prevalence rate of CAD didn't differ significantly between groups with LS and AAA (37% and 39% $P=0.7000$ respectively). Rate of revascularization was (7% and 6% $P=0.577$ respectively). Prevalence rate of DM was higher in patients with LS compared with AAA (27% and 8% $P=0.0000$ re-

spectively); PAD was more prevalent in LS group (98% and 48% $P=0.0000$ respectively). RF was less prevalent in patients with LS as compared with AAA (51% and 64% $P=0.0200$). Prevalence rate of AHT was significantly low in LS than in AAA (49% and 65% $P=0.0000$ respectively). A prevalence rate of increased QTd (>0.07 ms) was high in LS group but the difference between these two groups was not statistically significant (16% and 9% $P=0.1563$ respectively). Absolute number of prolonged QTd was high in LS group in comparison with AAA and this difference was statistically significant (0.04 ± 0.026 and 0.02 ± 0.028 $P=0.0092$ respectively). QTC remained in normal range in both groups.

Rates of CAD and coronary revascularization did not differ between patients with AAA and LS. The high incidence of DM and PAD was found in patients with LS as well as high HR and prolonged QTd. Prevalence Rate of AHT, RF was higher in patients with AAA as compared with LS group. These findings indicate: a) Different composition of risk factors in two groups. However, both groups of patients are at increased risk of development of coronary events and this circumstance may be considered as a predictor of worse prognosis.

b) High incidence of renal failure in AAA group may contribute a progression of renal dysfunction in this patients during /after surgery.c) A prolonged QTd was high in LS group which may contribute heightened risk of fatal arrhythmias in this patients. Further studies are

needed for evaluation a prevalence rate of prolonged QTd in the large population.

Keywords: elective surgical repair, abdominal aortic aneurism, aorto-iliac occlusive desieses, Lericsh Syndrome,

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКГ И КОМОРБИДНЫХ РАЗЛИЧИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОЙ АОРТЫ И ОККЛЮЗИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АОРТО-ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПЛАНОВОМУ ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Бочоришвили И.В., Шарашидзе Н.С.,
Паргалава Н.Ш., Пагава З.Т., Сааташвили Г.А.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили;
Центр сосудистых и сердечных заболеваний, Тбилиси, Грузия*

Известно, что операции на аорте и крупных артериях относятся к категории высокого кардиального риска. Однако, существующие по сей день основные рекомендации не позволяют производить дифференцированную оценку этого риска у больных данной категории и, в частности среди больных аневризмой брюшной аорты (АБА) и окклюзионными заболеваниями аорто-подвздошной области - синдромом Лериша (СЛ), хотя эти патологии и отличаются друг от друга, как по морфологии поражения, так и патогенезу развития и некоторым клиническим данным.

Целью исследования явилась сравнительная оценка некоторых показателей ЭКГ и коморбидных различий у пациентов с аневризмой брюшной аорты и синдромом Лериша.

В исследование включены пациенты, поступившие в "Центр сосудистых и сердечных заболеваний" в 2010-2014 гг., которым проведена плановая операция по поводу АБА (веретинообразная) и СЛ. Среди пациентов лица мужского пола составили 92%. Средний возраст обследованных составил 65 лет. В обеих группах учитывалось наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), почечной недостаточности (ПН), заболеваний периферических сосудов (ПЗ) и реваскуляризация миокарда (РМ) в анамнезе. Методом ЭКГ оценивались следующие показатели: коррегированный интервал QT (QTc) и частота встречаемости высоких значений продолжительности (>70 мс) QT дисперсия (QTd).

Частота встречаемости ИБС у пациентов с АБА и СЛ достоверно не отличалась (63.69 ± 8.219 и 67.90 ± 8.810 $P=0.0000$, соответственно). В сравниваемых группах достоверная разница и в частоте РМ в анамнезе (7% и 6% $P=0.7500$, соответственно) не выявлена. СД и ПЗ достоверно превалировали у пациентов с СЛ (27% и 8% $P=0.0000$, соответственно) и (98% и 48% $P=0.0000$, соответственно). У больных АБА выявлена достоверно высокая частота ПН (51% и 64% $P=0.0200$, соответственно) и АГ (49% и 65% $P=0.0000$, соответственно). Продолжительность QTd пролонгирована в группе СЛ (0.04 ± 0.026 и 0.02 ± 0.028 $P=0.0092$, соответственно). Высокая частота пролонгированной QTd (>0.07 мс) встречалась у больных с СЛ, однако достоверно не отличалась от группы с АБА (16% и 9% $P=0.1563$, соответственно). Продолжительность QTc в обеих группах отличалась недостоверно.

Анализ полученных в результате проведенного исследования данных выявил, что: 1) у пациентов сравниваемых групп отмечалось наличие риск факторов атеросклероза, однако их распределение по группам было неоднородным; 2) ПН достоверно часто встречалась у пациентов с АБА, что, по всей вероятности, способствует ухудшению почечной функции в постоперационном периоде; 3) продолжительность QTd оказалась достоверно выше у больных СЛ, что заслуживает внимания в плане возникновения фатальных нарушений ритма. С целью изучения частоты случаев с удлинненным QTd в каждой из обследованных групп следует провести дополнительные исследования.

რეზიუმე

ზოგიერთი ელექტროკარდიოგრაფიული მახასიათებლის და კომორბიდული განსხვავებების შეფასება პაციენტებში გეგმიური ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ მუცლის აორტის ანევრიზმის და აორტა-თეძოს მარჯვენა მარჯვენა დაავადების გამო

ი. ბოჭორიშვილი, ნ. შარაშიძე, ნ. ფარლაღვა,
ზ. ფაღვა, გ. საათაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო ელექტროკარდიოგრაფიული მახვევებების განსხვავებათა და კომორბიდების გავრცელების სიხშირის შეფასება პაციენტებში მუცლის აორტის ანევრიზმით (მაა) და თეძო-ბარძაყის მარჯვენა მარჯვენა დაავადებებით - ლერიშის სინდრომით (ლს).

ჩატარდა “სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრში” 2010-2014 წწ. მაა-ს (თითისტარისებური ანევრიზმა) ან ლს-ს გეგმიური ქირურგიული მკურნალობის მიზნით პოსპიტალიზებული პაციენტების რეტროსპექტიული ანალიზი. ორივე ჯგუფის პაციენტებში გათვალისწინებული იყო შემდეგი კომორბიდების არსებობა: არტერიული ჰიპერტენზია (აჰ), შაქრიანი დიაბეტი (შდ), თირკმლის უკმარისობა (თუ), პერიფერიული არტერიული დაავადება (პად), გულის იშემიური დაავადება (გიდ) და ჩატარებული კორონარული რევასკულარიზაცია (კრ). ეკგ მახასიათებლებიდან შესწავლილია კორეგირებული QT ინტერვალი (QTc) და QT დისპერსიის (QTd) (>70 მწმ) შემთხვევების სიხშირე.

პაციენტების უმრავლესობა (92%) ორივე ჯგუფში იყო მამრობითი სქესის, საშუალო ასაკი მაა-სა და ლს-ში იყო (63.69 წელი±8.219 და 67.90 წელი±8.810, P=0.0000). გიდ გავრცელების სიხშირე პაციენტებში მაა-თი და ლს-ით სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა (37% და 39% P=0.7000, შესაბამისად). კვლევის შედეგად ამ ორ ჯგუფში არ გამოვლინდა სარწმუნო სხვაობა კრ სიხშირის თვალსაზრისით (7% და 6% P=0.7500, შესაბამისად). შდ, ისევე როგორც პერიფერიული არტერიების დაავადების სიხშირე, მნიშვნელოვნად პრევალირებდა პაციენტებში

ლს-ით (27% და 8% P=0.0000, შესაბამისად), (98% და 48% P=0.0000, შესაბამისად). კვლევის შედეგად პაციენტებში მაა გამოვლინდა სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით (51% და 64% P=0.0200). ამავე ჯგუფში, ასევე, სარწმუნოდ პრევალირებდა აჰ (49% და 65% P=0.0000, შესაბამისად). შესწავლილი ეკგ მახასიათებლებიდან გამოვლინდა შემდეგი: QTd-ის აბსოლუტური მახვევებელი სარწმუნოდ მომატებული იყო ლს ჯგუფში (0.04±0.026 და 0.02±0.028 P=0.0092, შესაბამისად). ამავე ჯგუფში, ასევე, მეტი იყო გაზრდილი QTd-ის სიხშირე, მაა-სთან შედარებით (>0.07 მწმ), თუმცა, ამ ორ ჯგუფს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა (16% და 9% P=0.1563, შესაბამისად). QTc ორივე ჯგუფში ნორმის ფარგლებში რჩებოდა და ჯგუფებს შორის სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა.

მიღებული შედეგები მიუთითებს: 1) პაციენტებს მაა და ლს დაავადებით აღენიშნებათ ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორების არსებობა, თუმცა, მათი განაწილება ჯგუფებში არაერთგვაროვანია; 2) თირკმლის უკმარისობამ, რომელიც სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა პაციენტებში მაა-თი, შესაძლოა გამოიწვიოს თირკმლის ფუნქციის შემდგომი გაუარესება აღნიშნულ ჯგუფში; 3) QTd სარწმუნოდ მომატებული აღმოჩნდა ლს ჯგუფში, რაც, სავარაუდოა, რომ ზრდის ფატალური არითმიების განვითარების რისკს. სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად აღნიშნულ ჯგუფებში QTd-ის გავრცელების სრულყოფილი შეფასებისათვის ჩატარდეს კვლევა უფრო დიდ პოპულაციაში.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ФОТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВИТИЛИГО

Цискаришвили Н.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И., Читанава Л.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии;
«Ассоциация ВИТИЛИГО Грузии», Тбилиси, Грузия*

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые практически во всех странах мира по изучению витилиго и поиску новых эффективных методов терапии, патогенетические механизмы витилиго остаются недостаточно изученными, а предлагаемые методы лечения далеко несовершенными [9]. Достижение успеха при лечении витилиго возможно только при использовании комплекса терапевтических, оздоровительных и профилактических мероприятий, где далеко не последнее место отводится фототерапии - ультрафиолетовое (УФ) облучение [1,4,10,11]. Целесообразность применения этого метода обусловлена его способностью одновременно угнетать активность клеточного иммунитета в коже и стимулировать пигментные клетки. Механизмы ингибирующего воздействия ультрафиолета на иммунокомпетентные клетки кожи представляются весьма положительными и необходимыми для снижения наблюдаемой при витилиго повышенной активности клеточного иммунитета [3,5,6]. Следует отметить, что вызываемый УФ-облучением иммуносупрессивный эффект не бесконечен, он - обратим. Изучая действие УФ-облучения на клетки Лангерганса, установлено, что наблюдаемое уменьшение количества этих клеток в эпидермисе уже после 7 сеансов фототерапии возвращается к первоначальному уровню спустя 2-3 недели после прекращения облучения. Это объясняет недостаточную эффективность обычно применяемой схемы УФ-облучения, когда после курса лечения делают длительные перерывы и в результате появившаяся репигментация вновь исчезает. В этом случае лечение при каждом следующем курсе приходится как бы начинать сначала, так как достигаемый эффект (снижение числа и активности иммунокомпетентных клеток) сводится на нет, а для обеспечения нормального функционирования эпидермальных меланоцитов клеточный иммунитет необходимо поддерживать на постоянно низком уровне. Полагают, что механизм репигментации при витилиго является результатом стимулирования фолликулярных меланоцитов. Меланоциты расположены в различных частях волосяного фолликула: в устье, средней части и луковице, условно называемые «устьевые, срединные и сосочковые». Результаты фототерапии показали, что репигментация возникает при действии средневолнового УФ-облучения, которое не проникает глубоко, до сосочковых фолликулярных меланоцитов, однако достигает до срединных фолликулярных меланоцитов. На основании этих

данных предполагают, что репигментация возникает за счет срединных фолликулярных меланоцитов, являющихся меланоцитарным резервуаром кожи. Одной из наиболее принятых теорий патогенеза витилиго является теория оксидативного стресса, согласно которой ряд биохимических аномалий, вызывающих оксидативный стресс, приводит к накоплению меланоцитотоксических веществ и ингибированию естественного процесса детоксикации с последующей деструкцией меланоцитов в очаге витилиго [2,7,8]. С другой стороны, использование антиоксидантов в дерматологии при ультрафиолетовой терапии было теоретически обосновано биологическими исследованиями, согласно которым антиоксиданты блокируют окисление образующихся в коже продуктов послелучевой деструкции, резко снижают эритемную чувствительность (в 1,5-2 раза). Благодаря этому эффекту, можно не опасаясь получения фотодерматита, увеличить мощность лучевого воздействия. Применение минимальной эритемной дозы УФО, подобранной с учетом типа кожи позволяет без осложнений добиться положительного эффекта у большинства больных. Однако сроки появления репигментации при таком осторожном, щадящем лечении для достижения выраженного лечебного эффекта (50% и более поверхности пятен) затягиваются на годы. Уменьшения сроков лечения можно добиться применением антиоксидантов.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение эффективности комбинированного применения антиоксиданта Se ACE Dr. Wolz и фототерапии.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 35 больных витилиго (23 женщины и 12 мужчин) в возрасте от 18 до 40 лет с длительностью заболевания от 6 мес. до 15 лет. Среди вероятных причин развития витилиго большинство называли перенесенный стресс - 16 (46%) пациентов, оперативное вмешательство - 8 (22%), 4 (11%) женщины появление депигментированных пятен связывали с послеродовым и периодом лактации, у одной пациентки после II и III родов площадь поражения увеличилась, появились свежие очаги. У 5 (4%) больных заболевание возникло после длительного УФ-облучения. 2 (5%) пациента не связывали появление депигментированных пятен с какими-либо значимыми причинами. У ближайших

родственников 9 больных отмечались проявления витилиго различной давности и степени распространенности, у 2 из них, помимо поражений кожи, были обесцвечены участки волос.

До начала фототерапии УФ-облучением проводили:

- оценку показаний, противопоказаний и доступных альтернатив терапии;
- клиническую оценку предзлокачественных, злокачественных кожных заболеваний у пациентов группы риска (актинический кератоз, атипичные невусы);
- изучение сопутствующей терапии пациента, особенно препаратов, повышающих фоточувствительность;
- оценку фототипа кожи, тяжести заболевания;
- информирование пациента о сути и результатах лечения.

Противопоказаниями к фототерапии УФ-облучением 311 нм являлись:

- меланома или рак кожи в анамнезе;
- терапия потенциальными фототоксическими и фотоаллергическими препаратами;
- заболевания кожи с нарушением механизмов репарации ДНК и риском развития неоплазий (пигментная ксеродерма, синдром Блума, синдром семейного диспластического невуса);
- заболевания, течение которых ухудшается при инсоляции (эритематоз, аутоиммунный тиреоидит);
- заболевания глаз (катаракта, афакия).

У всех больных оценивался фототип кожи: 80% пациентов были отнесены ко II фототипу, 20% - к III фототипу. Больные с I фототипом в исследование не включались. При тщательном обследовании противопоказаний к назначению UVB - излучения не выявили.

Все пациенты получали сеансы УФ-облучения 311 нм 3 раза в неделю. Фототерапию проводили на установке OSTAderm (MEDlight, Германия). Курс лечения предусматривал 15 процедур. В основной группе в качестве антиоксиданта назначался Se ACE (Dr. Wolz, Германия) (1 капсула препарата содержит 50 мг витамина С, 36 мг витамина Е, 100 мг селена, 3 мг натурального каратиноида и 1 мг ликопина) в дозе 1 капсула 2 раза в день в течение месяца.

Результаты и их обсуждение. При обследовании больных витилиго у 21 (42%) выявлены дискинезия желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь, хронический гастрит, жировой гепатоз. Гастрит обнаружен у 6 (17%) больных. В процессе обследования патологии щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, киста щитовидной железы) не выявлено. Только у одного из больных патологией щитовидной железы обнаружен АТ-ТПО, что подтвердило диагноз аутоиммунный

тиреоидит. Этот пациент курс фототерапии не получал. Среди наблюдаемых 7 (20%) больных имели сегментарную форму витилиго с площадью поражения 2%. Несегментарная форма наблюдалась у 28 (80%) больных. В этих случаях площадь поражения составила от 3 до 70% кожного покрова.

В группе больных несегментарным витилиго отдельную группу составили больные акрофациальной формой - 20 (57%) больных с депигментированными очагами на лице и конечностях, у 10 (28%) пациентов при клиническом обследовании обнаружены невусы Сеттона.

У большинства обследованных выявлены депрессивные расстройства невротического уровня, выявляющиеся подавленностью настроения, нарушением сна, тревожными и астеническими проявлениями. В ходе обследования каких-либо тяжелых сопутствующих заболеваний не выявлено. В сыворотке крови больных витилиго выявлено повышенное содержание IL-2, IL-6.

Комплексное лечение больных проводили с учетом клинических особенностей витилиго, в том числе давности, распространенности и активности патологического процесса.

Больные были распределены на 2 группы: основную и группу сравнения. Распределение больных в обеих группах было гомологичным по полу, возрасту, длительности течения и клиническим формам дерматоза. Все больные получали фототерапию. Однако в основной группе в качестве антиоксиданта использовали Se ACE Dr. Wolz. Фототерапию проводили на установке MEDlight OSTAderm 3 раза в неделю, курс лечения предусматривал 15 процедур.

Антиоксидант, который уменьшает действие свободных радикалов и создает мощную антиоксидантную систему принимали 2 раза в день, запивая большим количеством воды, независимо от приема пищи. При необходимости препарат назначался на период от 2 до 4 месяцев.

Комплексное лечение проведено 18 больным различными формами витилиго (4 пациентов с сегментарной формой, 10 – с акрофациальной, 4 - вульгарной). У всех больных сегментарной формой витилиго 100% репигментация наблюдалась спустя 4 месяцев после начала терапии. У больных акрофациальной формой полная клиническая ремиссия отмечена в 64% случаев спустя 5 месяцев терапии. Значительное улучшение со 100% репигментацией большинства очагов и с уменьшением площади депигментации более чем на 60% выявлено у 7 пациентов; незначительная эффективность - у 2 больных, причем

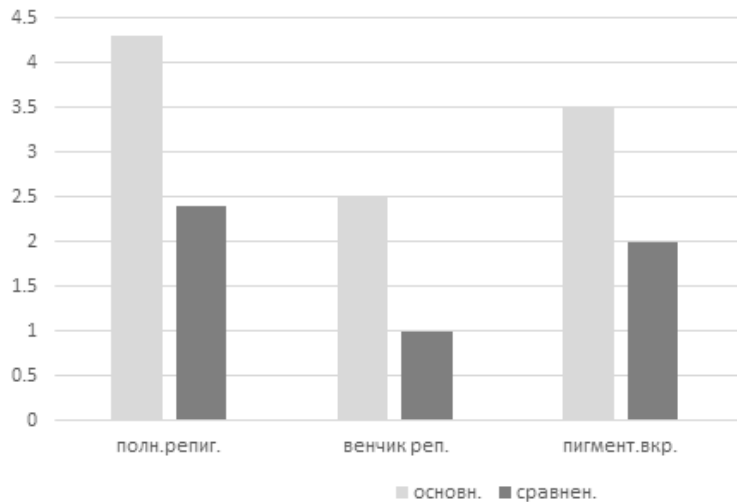


Рис. Результаты фототерапии у больных витилиго

полностью восстановилась нормальная окраска кожи в периорбитальных и периоральной областях, на тыльной поверхности кистей и в области фаланг площадь депигментации практически не изменилась, частично (до 40%) уменьшилась площадь очагов в области голеностопных суставов. Положительные изменения после проведенной комплексной терапии наблюдались у всех больных вульгарной формой витилиго. Клиническая ремиссия отмечалась у 3 из 4 больных данной группы. В течение первых 3 месяцев терапии у этих пациентов началась активная репигментация очагов, площадь которых уменьшалась на 30-60%. К концу шестого месяца цвет кожи восстановился полностью у 3 больных - наблюдалось сокращение площади депигментированных очагов на 50-70% и полная репигментация некоторых очагов, частично восстановлен нормальный цвет кожи в отдельных участках. У 3 пациентов отмечались незначительные позитивные изменения, которые выражались в восстановлении пигментации свежих, небольших по площади участков размером не более 2 см, сглаживание границ по периферии очагов депигментации.

В группе сравнения полная репигментация ни у одного больного не выявлена, венчик гиперпигментации выявлен только в 34,7% случаев, образование пигментированных вкраплений в пределах очага депигментации установлено в 29,1% случаев. Все больные хорошо переносили лечение, побочных эффектов, осложнений, отказов от терапии не выявлено. В процессе терапии удалось изменить отношение пациентов к своему заболеванию, оценить позитивные изменения в процессе лечения. На фоне активной репигментации нормализовались иммунологические показатели и произошла редукция депрессивных расстройств.

Таким образом фототерапия с включением антиоксиданта Se ACE Dr. Wolz дает отчетливый терапевтический эффект. Особенностью этого положительного клинического эффекта является его высокая частота, достаточно быстрое появление (2-3 месяцев), косметически благоприятная репигментация, которая носит равномерный характер без заметного гиперкератоза, шелушения, гиперемии и гиперпигментации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабешко О.А. Патогенетическое обоснование комплексной дифференциальной терапии витилиго Available at. <http://www.dslib.net/bolezni-kozhi/patogeneticheskoe-obosnovanie-kompleksnoj-differencirovannoj-terapii-vitiligo.html> (последний доступ 10.03.2016)
2. Герейханова Л.Г., Ломоносов К.М., Башлакова К.А. Окислительный стресс в патогенезе витилиго и методы его коррекции Российский журнал кожных и венерических болезней 2016; 19 (1); 45-8.
3. Кошевенко Ю.Н. Фототерапия витилиго. Обоснование, особенности, клинический эффект. Российский журнал кожных и венерических болезней 2001;3:58-66.
4. Ломоносов К.М., Герейханова Л.Г. Алгоритм лечения витилиго. Российский журнал кожных и венерических болезней 2016; 19 (3);167-9.
5. Akdeniz N., Yavuz IH, Gunes Bilgili s et al. Comparison of efficacy of narrow band UVB therapies with UVB alone, in combination with calcipotriol and with batametazone and calcipotriol in vitiligo. J Dermatol Treat. 2014; 25; 196-199.
6. Dong D., Jiang M., Xu X., Guan M., Wu J., Chen Q., Xiang L. The effects of NB -UVB on the hair follicle - derived neural crests stem cells differentiatin into melanocyte lineage in vitro J. Dermatol Sci. 2012; 66(1): 20-8.

7. Doghin NN, Hassan AM, EI -Ashmawy AA et al Topical antioxidant and narrowband versus topical combination of Calcipotriol plus Betametazone Dipropionate and narrowband in treatment of vitiligo. *Life Sci J* 2011; 8: 186 -197.
8. Elgoweini M, Nour EL, Din N. Response of vitiligo to narrow-band ultraviolet B and oral antioxidants. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49; 852-5.
9. Ghada F Mohammed, Amal HA Gomaa, Mohamed

- Saleh Al Dubalbi. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases* 2015; 3(3); 221-230.
10. Picardo M, Dell Anna MI, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris J.E, Parsad D, Taieb A. Vitiligo. *Nat. Rv. Dis. Primers* 2015;1: 15056.
11. Yazdani Abyanch M., Griffith R.D. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies. *JEADV* 2014; 1610-1622.

SUMMARY

EFFICACY OF COMBINED USE OF ANTIOXIDATIVE AND PHOTOTHERAPY IN THE TREATMENT OF VITILIGO

Tsiskarishvili N.I., Katsitadze A., Tsiskarishvili N.V., Tsiskarishvili Ts., Chitanava L.

*Tbilisi Medical University, Department of Dermatology and Venerology;
"Georgian Association of Vitiligo", Tbilisi, Georgia*

Despite of numerous investigations, carried out practically in all countries of the world for the study of vitiligo and the search for its new effective therapies, pathogenic mechanisms of vitiligo are still poorly understood, and the proposed treatments are not perfect. One of the most accepted theories of the pathogenesis of vitiligo is an oxidative stress theory, according to which a series of biochemical anomalies cause oxidative stress, leading to accumulation of melanocytotoxic substances and inhibition of natural processes of detoxification with subsequent destruction of melanocytes in vitiligo focus.

On the other hand, the use of antioxidants in combination with ultraviolet therapy of dermatological diseases, has been theoretically proved by biophysical studies, according to which- the antioxidants inhibit the oxidation of products, formed in the skin after ultraviolet irradiation and greatly reduce erythema sensitivity (1.5-2 times). Due to this effect, the power of radiation exposure can be approximately increased many times.

Based on the foregoing, the use of antioxidants during phototherapy of vitiligo pathogenetically is justified.

The aim of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of Se ACE in treatment of patients with various forms of vitiligo.

35 patients (23 women and 12 men) aged 18 to 40 years with duration of the pathological process from 2 months to 15 years were under observation. 17 of these were diagnosed with a form of non segmental vitiligo (NSV), 18-segmental vitiligo. In 11 patients onset of the disease was not connected with any other problem, 24 noted the appearance of white spots after stress. Vitiligo patients were divided into 2 groups: the study group and the group of comparison.

The study group included 17 patients (9 women and 8 men) aged 18 to 40 years with duration of the disease from 2 months to 5 years. The comparison group consisted of 18 patients (10 women and 8 men). Distribution of patients in both groups was homologous by the sex, age, duration and clinical forms of dermatosis.

All patients underwent phototherapy. In the study group Selenium was used as an antioxidant, which was administered at a dose of 1 capsule 2 times a day for a month.

Phototherapy was performed by means of MEDlight OCTAderm (3 times per week, the course of treatment - 15 procedures)

After a course of phototherapy in combination with Selenium (study group), 1 patient had complete regimentation, in 43.5% of patients with NSV whisk of regimentation was formed, in 60.9% of patients with partial NSV we observed a partial regimentation in the form of pigmented inclusions within the foci of depigmentation. In the group of comparison we did not reveal any case of full regimentation, the whisk of hyperpigmentation was observed only in 34.7%, formation of pigmented inclusions within the foci of depigmentation were revealed in 29.1% of cases.

Thus, the phototherapy of vitiligo in combination with Selenium gives a well pronounced therapeutic effect, the clinical picture of which can be described as the following: high frequency, fast enough occurrence (2-3 months), cosmetic favorability-regimentation has uniform character without noticeable hyperkeratosis and peeling, as well as without any redness and hyperpigmentation.

Keywords: phototherapy, selenium, vitiligo.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ФОТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВИТИЛИГО

Цискаришвили Н.И., Кацитадзе А.Г.,
Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.,
Читанава Л.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии; «Ассоциация ВИТИЛИГО Грузии», Тбилиси, Грузия

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые практически во всех странах мира, по изучению витилиго и поиску новых эффективных методов терапии, патогенетические механизмы заболевания по сей день остаются недостаточно изученными, а предлагаемые методы лечения несовершенными. Использование антиоксидантов в дерматологии при ультрафиолетовой терапии теоретически обосновано биофизическими исследованиями, согласно которым антиоксиданты блокируют окисление образующихся в коже продуктов послелучевой деструкции, резко снижают эритемную чувствительность.

Исходя из этого применение антиоксидантов при фототерапии витилиго патогенетически обосновано.

Целью данного исследования явилось определение эффективности комбинированного применения антиоксиданта Se ACE (Dr. Wolz, Германия) и фототерапии.

Под наблюдением находилось 35 больных (23 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 18 до 40 лет с длительностью патологического процесса от 6 мес. до 15 лет. Из них у 28 диагностирована несегментарная форма витилиго у 7 - сегментарное витилиго. Больные распределены на 2 группы: основную и группу сравнения. Распределение больных в группах было гомологичным по полу, возрасту, длительности течения и клиническим формам дерматоза. Все больные получали фототерапию. Однако, в основной группе в качестве антиоксиданта использовали Se ACE, который назначался в дозе 1 капсула 2 раза в день в течение месяца. Фототерапию проводили на установке OCTAderm (MEDlight, Германия) 3 раза в неделю, курс лечения предусматривал 15 процедур.

Как показали результаты исследования, фототерапия с включением антиоксиданта Se ACE дает отчетливый терапевтический эффект. Особенностью этого положительного клинического эффекта является его высокая частота, достаточно быстрое появление (2-3 месяца), косметически благоприятная репигментация, которая носит равномерный характер без заметного гиперкератоза, шелушения, гиперемии и гиперпигментации.

რეზიუმე

ვიტილიგოს მკურნალობის ეფექტურობა ანტიოქსიდანტური და ფოტოთერაპიის კომბინირებული გამოყენებისას

ნ.ი. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე,
ნ.ვ. ცისკარიშვილი, ი. ცისკარიშვილიც, ლ. ჭითანავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი; "საქართველოს ვიტილიგოს ასოციაცია", თბილისი, საქართველო

მიუხედავად უკანასკნელი 60 წლის განმავლობაში მიმდინარე კამათისა, ვიტილიგოს ეტიოლოგია ჯერ კიდევ გაურკვეველია, რის გამოც მნიშვნელოვანია დაავადების გამომწვევი პათოგენეზური მექანიზმების გამოვლენა. და მკურნალობის ეფექტური მეთოდების შემუშავება. ვიტილიგოს მკურნალობის ძირითად მიზანს წარმოადგენს კანის თანაბარი პიგმენტაციის აღდგენა და კოსმეტიკური დეფექტის მოხსნა.

შრომის მიზანია ვიტილიგოს ფოტოთერაპიაში პრეპარატ ACE Se (Dr. Wolz, გერმანია) ეფექტურობის განსაზღვრა

ვაკვირდებოდით ვიტილიგოთი დაავადებულ 18-დან - 40 წლამდე ასაკის 35 პაციენტს (23 ქალი და 12 მამაკაცი). დაავადების ხანგრძლივობა - 6 თვიდან - 15 წლამდე იყო. აქედან 28 პაციენტს დაუდგინდა ვიტილიგოს არასეგმენტური ფორმა, ხოლო 7 - სეგმენტური ვიტილიგო. პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად: საკონტროლო და საკვლევი. ორივე ჯგუფში პაციენტთა დაყოფა სქესის, ასაკის, დაავადების კლინიკური ფორმების და ხანგრძლივობის მიხედვით პრობოლოგიური იყო. ფოტოთერაპიის კურსები დანადგარით OCTAderm (MEDlight, გერმანია) უტარდებოდა ორივე ჯგუფის პაციენტებს 3-ჯერ კვირაში, მკურნალობის კურსი 15 პროცედურა. საკვლევი ჯგუფში კი პარალელურად, ანტიოქსიდანტად ჩართული იყო პრეპარატი ACE Se დოზით 1 კაფსულა 2-ჯერ დღეში 1 თვის მანძილზე.

საკონტროლო ჯგუფში სრული რეპიგმენტაცია არც ერთ პაციენტთან არ დაფიქსირდა, ჰიპერპიგმენტაციის ქობა დაუდგინდა 34%-ს, ხოლო პიგმენტაციის ჩანარბრთები განვითარდა 30%-ში.

საკვლევი ჯგუფში (ფოტოთერაპიის და ანტიოქსიდანტური თერაპიის ერთდროული კურსის შემდეგ) კი სრული რეპიგმენტაცია დაუდგინდა 1 (2,8%) პაციენტს სეგმენტური ვიტილიგოთი, 45% არასეგმენტური ვიტილიგოთი გაუჩნდა რეპიგმენტაციის ქობა, დერმატოზით ამავე ფორმით დაავადებულთა 55%-ში ვიტილიგოს კერებში განვითარდა რეპიგ-

მენტაცია პიგმენტაციის ჩანართების სახით. სქესის მიხედვით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლენილა.

ამრიგად, ფოტოთერაპია სელენის პრეპარატის ერთდროული გამოყენებით, მხოლოდ ფოტოთერა-

პიულ მკურნალობასთან შედარებით, სრულდება მეტად გამოხატული თერაპიული შედეგით, კერძოდ, მეტი სისწირობით მიიღება სწრაფად განვითარებული კოსმეტიკურად მისაღები თანაბარი რეპიგმენტაცია (ჰიპერკერატოზის, აქერცვლის, ჰიპერემიის და ჰიპერპიგმენტაციის გარეშე).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Курбанова З.Т., Бахшалиев А.Б., Байрамов Р.И., Исмаилзаде Д.М.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра фтизиатрии, Баку, Азербайджан

Нарушение ритма и проводимости сердца у больных хроническими заболеваниями легких различной этиологии по сей день остается актуальной проблемой [1,5]. Взаимно-отрицательное влияние туберкулеза и сахарного диабета в сочетании формирует новую комплексную патологию со своеобразной клинической картиной и воздействием на органы и системы [4,6,9]. Сердечно-сосудистая система у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом подвергается воздействию целого ряда патологических факторов, как кардиальных, так и экстракардиальных [2,3,7,8,10].

В настоящее время широко используются возможности многофакторного математического анализа, позволяющего оценить распределение патологических факторов и их взаимодействие.

Целью исследования явилось определение наиболее значимых факторов и их сочетаний, вызывающих нарушение ритма сердца у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом.

Материал и методы. Объектом исследования явились данные комплексного обследования 90 больных туберкулезом легких и сахарным диабетом (инсулинзависимые (ИЗСД) – 27; инсулиннезависимые ИНЗСД – 63). Проводили математическую обработку результатов инструментальных методов обследования, проанализированы данные ЭхоКГ - фракция выброса (ФВ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина стенки правого желудочка (ПЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА); показатели функции внешнего дыхания (ФВД) - форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ),

объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекс Тиффно; результаты ЭКГ мониторинга по Холтеру. Дизайн исследования представлен на рис.

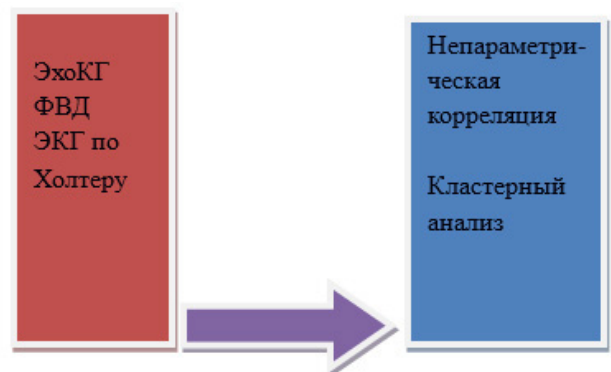


Рис. Дизайн исследования

Результаты и их обсуждение. Непараметрическая корреляция с определением коэффициента Спирмена выявила наиболее значимые взаимосвязи между патогенетическими факторами и их влиянием на развитие дизритмогенеза. Наджелудочковые экстрасистолии (редкие и монотопные) имели отрицательную корреляцию с ТМЖП ($r=-0,38$; $p=0,0043$), с толщиной стенки ПЖ ($r=-0,43$; $p=0,002$) и положительную корреляцию с ОФВ1 ($r=0,28$; $p=0,05$). Частые, а также политопные и групповые суправентрикулярные экстрасистолы (СЭ) имели положительную корреляцию с ТМЖП ($r=0,29$; $p=0,04$), толщиной стенки ПЖ ($r=0,37$; $p=0,007$) и отрицательную корреляцию с рядом показателей ФВД, такими как ЖЕЛ ($r=-0,29$; $p=0,04$), ФЖЕЛ ($r=-0,29$; $p=0,04$); $p=0,033$), ОФВ1 ($r=-0,34$; $p=0,02$). Отмечалась их положительная корреляция с наличием пароксизмов суправентрикулярной тахикардии ($r=0,33$). Желудочковые экстрасистолии (ЖЭ) низких градаций имели значимую отрицательную корреляцию только с ФВ

($r=-0,28$; $p=0,04$). У политопных и групповых ЖЭ было гораздо больше значимых корреляций. Выявлены отрицательные корреляционные связи с рядом показателей ФВД: ОФВ1 ($r=-0,53$; $p=0,001$) и индексом Тиффно ($r=-0,43$; $p=0,001$), а также с (мгновенной объемной скоростью выдоха) МОС25 и МОС50. Установлено, что у пациентов с ИЗСД при увеличении переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) ($r=0,35$; $p=0,01$) нарастает частота ЖЭ. Внутрижелудочковые блокады имели положительную корреляцию с ПЗР ПЖ и ЛЖ ($r=0,39$; $p=0,004$). Что касается фибрилляций предсердий, получены следующие результаты: тахисистолическая форма фибрилляции предсердий имела выраженную связь с ТМЖП ($r=0,30$; $p=0,029$), пароксизмальные тахикардии имели значимую обратную взаимосвязь с ФВ ($r=-0,40$; $p=0,0036$).

Попытка выявления корреляционных взаимосвязей между наиболее значимыми патогенетическими факторами, полученными в результате различных инструментальных методов обследования, показали, что ПЗР ПЖ имеет отрицательные связи с такими показателями ФВД, как ЖЕЛ ($p=0$), ФЖЕЛ ($p=0$), ОФВ1 ($r=-0,6897$; $p=0$). СДЛА выявила значимую отрицательную корреляцию со всеми показателями ФВД и значимые по-

ложительные связи с толщиной стенки ПЖ. Выявлена отрицательная корреляция между ФЖЕЛ и КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) у пациентов с сочетанием туберкулеза легких и ИНЗСД ($r=-0,58$; $p=0,037$ и $r=-0,45$; $p=0,033$, соответственно).

Для проведения кластерного анализа больных группировали по сходным данным инструментальных исследований методом кластерного анализа, что позволило объединить признаки в группы, идентичные понятию синдрома заболевания, выявить взаимосвязи между признаками и с учетом этого построить новые гипотезы о причинах выявленных зависимостей. Кластерный анализ позволил распределить пациентов на определенное число кластеров. Математически получено 4 кластера. Деление проводилось по наиболее значимым параметрам. В основе деления лежали следующие показатели: ТМЖП, ПЗР ПЖ, СДЛА, ФВ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1. Средние значения этих параметров, характерные для каждого кластера представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 явствует, что для пациентов I кластера характерны нормальные значения всех показателей. У пациентов II кластера показате-

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ пациентов с различными кластерами

Показатели	I кластер	II кластер	III кластер	IV кластер
ТМЖП, мм	8,6	10,95	11,14	12,56
ПЗР ПЖ, мм	23,38	25,89	33,37	33,23
СДЛА, мм рт. ст	19,45	21,33	23,08	25,14
ФВ, %	62,75	58,41	56,32	54,56
ЖЕЛ, %	95,25	90,70	86,80	81,34
ФЖЕЛ, %	92,13	89,00	78,28	73,13
ОФВ1, %	95,25	79,45	58,67	56,31

Таблица 2. Бальная оценка нарушения ритма в кластерах

Нарушения ритма и проводимости	I кластер (n=8)	II кластер (n=12)	III кластер (n=42)	IV кластер (n=28)
Общий балл	1,125	3,275	4,785	5,375
Редкая монотопная СЭ	0,875	0,55	0,85	-
Частая монотопная, политопная и групповая СЭ	0,125	0,91	1,428	0,125
ЖЭ I класса	-	0,5	0,214	0,125
ЖЭ II класса	-	0,091	0,285	0,25
ЖЭ политопная	-	0,55	1,714	2,25
Блокады монофасцикулярные	0,125	0,18	0,429	0,25
Блокады бифасцикулярные	-	0,091	0,142	-
Фибрилляция предсердий	нормосистолическая	-	-	0,25
	тахисистолическая	-	-	0,5
	Пароксизмальная	-	0,136	-
Суправентрикулярная тахикардия	-	0,273	0,429	0,75

ли ЭхоКГ находятся на уровне верхней границы нормы и незначительно снижены показатели ФВД. У пациентов III кластера отмечалось значительное увеличение ТМЖП (11,14 мм), ПЖ и его гипертрофия, снижение ФВ и показателей ФВД. К IV кластеру отнесены пациенты с характерной гипертрофией межжелудочковой перегородки, более значительным увеличением толщины стенки ПЖ, однако более низким ПЗР ПЖ, чем у пациентов III кластера, также более низкая ФВ, однако высокие показатели СДЛА (25,14 мм рт. ст.). Показатели ФВД были несколько ниже, чем в III кластере.

В каждом кластере выявлен суммарный балл и структура дизритмогенеза. Отмечалось нарастание среднего балла от I к IV кластеру, данные представлены в таблице 2.

В I кластере наибольший балл принадлежал редкой монотопной СЭ (0,875), во II кластере доминировали редкая и частая монотопная СЭ, ЖЭ I класса (0,5) и политопная ЖЭ (0,55), а также отмечали наличие пароксизмов суправентрикулярной тахикардии (0,273). В III кластере на первое место выступала ЖЭ высоких градаций (1,714) и частая политопная СЭ (1,428), и у ряда больных встречалась ЖЭ низких градаций (0,214) и редкая монотопная СЭ (0,85), увеличился средний балл суправентрикулярной тахикардии (0,429) и монофасцикулярных внутрижелудочковых блокад. В IV кластере доминировали больные с политопной ЖЭ (2,25), пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, тахисистолической и нормосистолической формой фибрилляции предсердий (0,5 и 0,25). Следует отметить, что прогностически неблагоприятные аритмии отмечались в основном у больных III и IV кластеров.

Выявлены корреляционные взаимосвязи в каждом кластере. Наиболее значимые корреляции отмечены в I кластере: ЖЭ I класса с ПЗР ПЖ ($r=0,9475$, $p=0,0003$). Во II кластере определялась положительная корреляция частой монотопной СЭ с КДР ЛЖ ($r=0,7407$, $p=0,0001$) и отрицательная с ФВ ($r=-0,4921$, $p=0,02$). В III кластере отмечена отрицательная корреляция между ЖЭ II класса и ФВ. Среди пациентов IV кластера значимых корреляций показателей с аритмиями не выявлено. Многие показатели имели слабые или незначимые корреляционные связи, что позволяет предполагать, что в генезе аритмий особую роль играет сложное взаимодействие факторов.

Таким образом, использование метода непараметрической корреляции и кластерного анализа позволило определить наиболее значимые факторы и их сочетания, вызывающие нарушение ритма сердца. Для желудочковых аритмий этим фактором

является сочетание гипертрофии ПЖ с тенденцией к легочной гипертензии, значительное нарушение показателей ФВД (в основном у пациентов с ИЗСД). Основное влияние на возникновение СЭ оказывают легочная гипертензия, гипертрофия левых отделов сердца. Бальная оценка нарушений ритма у больных позволяет с максимальной точностью определить влияние патогенетических факторов на развитие дизритмогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина 2013; 2; 41-45.
2. Дедов И.И. Диабетическое сердце. Сердце 2004; 1; 5-8.
3. Лукина Е.Ю., Петрухин И.С. Диагностическая ценность спектрального анализа variability ритма сердца для выявления кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете II типа. Российский кардиологический журнал 2012; 3; 42-46.
4. Терещенко И.В. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом. Клиническая медицина 2002; 12; 11-18.
5. Филатова Ю. И., Перфильева М. В., Чернов А. В. Особенности распространенности и структура аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Молодой ученый 2014; 5; 145-148.
6. Agarwal A.K., Ginisha G., Preeti G., Dwivedi S., Swamai P. The association between diabetes and tuberculosis may be the next challenge for global tuberculosis control worldwide. Indian J Endocrinol Metab. 2016 Sep-Oct; 20(5):732-733.
7. Axelsen L.N., Calloe K., Braunstein T.H., Riemann M., Hofgaard J.P., Liang B., Jensen C.F., Olsen K.B., Bartels E.D., Baandrup U., Jespersen T., Nielsen L.B., Holstein-Rathlou N.H., Nielsen M.S. Diet-induced pre-diabetes slows cardiac conductance and promotes arrhythmogenesis. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14:87.
8. Esc guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the easd. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Russ J Cardiol. 2014; 3 (107): 7-61.
9. Kumar NP, Moideen K, Sivakumar S, Menon PA, Viswanathan V, Kornfeld H, Babu S. Tuberculosis-diabetes co-morbidity is characterized by heightened systemic levels of circulating angiogenic factors. J Infect. 2016 S0163-4453(16)30246-8.
10. Tse G., Lai E.T., Tse V., Yeo J.M. Molecular and Electrophysiological Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2016;2848759.

SUMMARY

EVALUATION OF THE REALTIONSHIP OF DIFFERENT PATHOGENIC FACTORS AND ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND DIABETES

Kurbanova Z., Bahshaliyev A., Bayramov R., Ismailzada J.

Azerbaijan Medical University, Department of Lung Diseases, Baku, Azerbaijan

Definition of the most important factors and their combination, causing the disturbances of heart rhythm in patients with the pulmonary tuberculosis and diabetes, now attracts more and more attention. For this purpose, extensively used the capabilities of multifactorial analysis, which allowed to evaluate the distribution of the pathological factors and their interaction with each other. The objects of the study were complex examination the data of 90 patients with pulmonary tuberculosis and diabetes (insulin-dependent diabetes-27, non-insulin-dependent diabetes-63). In the mathematical processing of the instrumental methods we analyzed the results of echocardiography, indicators of respiratory function and the results of the Holter ECG monitoring. The use multifactorial mathematical analysis has allowed to establish the most significant pathogenetic factors and their combinations, causing disrhythmogenesis. In patients with pulmonary tuberculosis and diabetes with a combinations of right ventricular hypertrophy with a tendency to pulmonary hypertension and respiratory function parameters most commonly observed ventricular arrhythmias. On the occurrence of supraventricular arrhythmia mainly influenced by pulmonary hypertension and left ventricular hypertrophy.

Keywords: pulmonary tuberculosis and diabetes, pathological factors, interaction, arrhythmia.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Курбанова З.Т., Бахшалиев А.Б., Байрамов Р.И., Исмаилзаде Д.М.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра фтизиатрии, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось определение наиболее значимых факторов и их сочетаний, вызывающих нарушение ритма сердца у больных туберкулезом

легких и сахарным диабетом. Для достижения цели использованы возможности многофакторного математического анализа, позволяющего оценить распределение патологических факторов и их взаимодействие между собой. Объектом исследования явились данные комплексного обследования 90 больных туберкулезом легких и сахарным диабетом (инсулинзависимые – 27; инсулиннезависимые – 63). Проведена математическая обработка результатов инструментальных методов обследования, проанализированы данные ЭхоКГ - фракция выброса (ФВ); результаты ЭКГ мониторингования по Холтеру. Использование многофакторного математического анализа позволило установить наиболее значимые патогенетические факторы и их сочетания, вызывающие дизритмогенез. У больных туберкулезом легких и сахарным диабетом при сочетании гипертрофии правого желудочка с тенденцией к легочной гипертензии и значительным нарушением показателей ФВД чаще всего наблюдались желудочковые аритмии. На возникновение суправентрикулярных экстрасистол основное влияние оказывали легочная гипертензия и гипертрофия левых отделов сердца.

რეზიუმე

სხვადასხვა პათოგენეზური ფაქტორის და არითმიების ურთიერთკავშირის განსაზღვრა ავადმყოფებში ფილტვების ტუბერკულოზით და შაქრიანი დიაბეტით

ზ. კურბანოვა, ა. ბახშალიევი, რ. ბაირამოვი, დ. ისმაილზადე

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფტიზიოატრიის კათედრა, ბაქო, აზერბაიჯანი

მკვლევარების განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს გულის რითმის დარღვევის გამომწვევი ფაქტორების დადგენა და მათი გავლენის შეფასება ტუბერკულოზით და შაქრიანი დიაბეტით ავადმყოფებში, რაც წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა.

მიზნის გადასაწვეტად გამოყენებულია მრავალ-ფაქტორული მათემატიკური ანალიზი, რომელიც პათოლოგიური ფაქტორების განაწილების და მათ შორის კავშირის შეფასების საშუალებას იძლევა.

კვლევა ჩატარდა 90 ავადმყოფზე ფილტვების ტუბერკულოზით და შაქრიანი დიაბეტით (27-ინსულინდამოკიდებული, 63- ინსულინდამოუკიდებელი). ინსტრუმენტული მეთოდებით მიღებული კვლევის შედეგები (ექოკარდიოგრაფია, გარეგანი სუნთქვის ფუნქცია, პოლტერის ეკგ-მანევრებლები) დამუშავდა მრავალფაქტორული მათემატი-

კური მეთოდების გამოყენებით, რის შედეგადაც დადგინდა დისრიტმოგენეზის გამომწვევი მნიშვნელოვანი პათოგენეზური ფაქტორები და მათი კომბინაციები.

ფილტვების ტუბერკულოზით და შაქრიანი დიაბეტით ავადმყოფებში კომბინაციაში მარჯვენა

პარკუჭის ჰიპერტროფიასთან ფილტვის ჰიპერტენზიის ტენდენციით და გარეგანი სუნთქვის პარამეტრების მნიშვნელოვანი დარღვევით, ყველაზე ხშირად აღინიშნებოდა პარკუჭოვანი არითმია. სუპრავენტრიკულურ ექსტრასისტოლებზე ძირითად გავლენას ახდენს ფილტვის ჰიპერტენზია და გულის მარცხენა საკნების ჰიპერტროფია.

INDICATORS OF PHAGOCYTIC COMPONENT AND SECRETORY IGA IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA SECONDARY TO UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Semianchuk V., Haridzhuk L., Bobrykovych O.

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Children Diseases
of Postgraduate Medical Education Faculty, Ukraine*

The incidence of bronchial asthma (BA) continues to grow. In most developed countries, patients with asthma are well-controlled [2,11]. However, in Ukraine, the majority of patients, especially children, do not follow the doctor's recommendations and refuse basic therapy.

The international consensus the Global Initiative for Asthma (GINA) is known to be formed in 1995. Its aim is to improve the diagnostics and treatment of BA. GINA has regularly published final reports and annually updated some guidelines for the management of patients with BA facilitating the work of practicing physicians [4].

Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is a common condition and, according to literature data, accounts for 20% to 65% of cases among the population. Many specialists (cardiologists, nephrologists, gastroenterologists in particular) diagnose only some of the manifestations of UCTD, for instance, mitral valve prolapse, anomalies of the intestine or gallbladder, dysmetabolic nephropathy etc., rather than to diagnose the disease as a whole. In some countries, separate nosological diagnosis of UCTD is used in order to prevent adverse effect on the prognosis of other diseases being present in a patient [6,7,17,19,25,26].

In patients with bronchial asthma ARVI may trigger asthma attacks. Therefore, combined determination of the following parameters, secretary IgA (sIgA) in particular, in children with BA concomitant to UCTD is advisable. SIgA, a marker of specific local immunity (together with Toll-like receptors and phagocytosis), enhances the first line of antigen-specific immune defense protecting the mucosal surfaces against environmental pathogens and antigens [1, 2, 23]. Since in children with UCTD the function of local defense is often impaired – they are more susceptible to

recurrent acute respiratory viral infection (ARVI) [1,11,19]. Therefore, the aim of the study was to demonstrate that the coexistence of BA and UCTD may contribute to the reduction in the studied indicators and more severe clinical course of virus-induced BA.

Material and methods. There were examined 93 children with BA at the age of 6-10 years treated in the allergology department of the Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital. All patients were diagnosed with partially controlled or uncontrolled clinical course of BA and manifestations of UCTD. The control group included 21 practically healthy children of the same age.

The prospective cohort study being a randomized open one was carried out considering parental awareness and informed consent, assessment of predictable risks and benefits according to Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki.

The diagnosis of BA was made, and the clinical course was determined in accordance with the criteria approved by the Order of Ministry of Health of Ukraine of October 08, 2013 No 868 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Bronchial Asthma in Children" and GINA criteria (updated in 2015) [4]. The study included children with virus-induced phenotype of BA who received basic therapy with inhaled glucocorticoids (fluticasone propionate or budesonide) and short-acting β_2 adrenergic receptor agonists, if needed.

The manifestations of UCTD were diagnosed according to the major and minor criteria of screening diagnostics [6-8,13,16,19].

The major criteria included:

- variations in the shape of the chest (funnel chest, keeled chest);
- spinal deformity (scoliosis, hyperkyphosis, hyperlordosis, etc.);
- joint hypermobility;
- platypodia;
- gothic palate;
- varicose veins;
- hyperextensibility and hyperlaxity of the skin;
- arachnodactylia (long thin fingers and toes);
- pathology of the visual organs (myopia, hypermetropia, cataract, strabismus, ptosis, etc.).

The minor criteria included:

- cranioccephalic: an abnormal skull shape, broad nasal bridge, joined eyebrows, deviated nasal septum;
- ophthalmologic: blue sclera, epicanthus, abnormal growth of eyelashes, upslanting or antimongoloid palpebral fissure, hypertelorism or hypotelorism;
- oral: large mouth, full lips; changes in the jaw (progenia or retrogenia, microgenia or macrogenia), abnormalities in teeth growth and eruption (timing and sequence), congenital absence of one or several teeth, abnormal occlusion, diastema, abnormal mobility of permanent teeth, enamel hypoplasia, abnormality of the lingual frenum, bifid tongue, microglossia or macroglossia;
- changes in the external ear or hearing impairment: deformities of the pinna, protruding ears, low-set ears, flattened cochlea, etc.; preauricular fistulae and pappillomas; congenital hearing loss;
- changes in the musculoskeletal system: juvenile osteochondrosis, dolichostenomelia, short or long neck; reduced body weight, curvature of the legs; changes in the size and shape of fingers (shortening or absence of some fingers, hypoplasia of the thumb, finger clubbing, ring finger is shorter than index finger); changes in the foot (brachydactylia, congenital clubfoot, strephopodia, sandal gap on the foot, the third toe is longer than the second one);
- changes in the skin and adnexa: dryness, reduced skin tone, appearance of the skin resembles papyrus paper, ichthyosis, striae on the skin, areas of pigmentation and depigmentation, pronounced subcutaneous venous network; hypertrichosis; alopecia; reduced growth of hair on the neck; growth disorders and nail dystrophy;
- changes in the cardiovascular system: cardiac arrhythmia, cardiac conduction disorder, mitral valve prolapse or prolapse of other cardiac valves, aberrant chords, arterial or venous angiodysplasia, abnormal vascular tone in the limbs;
- changes in the bronchopulmonary apparatus: tracheobronchial dyskinesia, cystic lung disease, bullous emphysema and/or spontaneous pneumothorax, bronchiectasis, hyper-ventilation syndrome;
- changes in the digestive system: functional disorders according to the Rome III criteria (dysfunction of the gallbladder and sphincter of Oddi, intestinal disorders with the tendency towards constipation and diarrhea), anomalies

- of the gallbladder, chronic gastritis and gastroduodenitis, viscerotoposis;
- changes in the urinary system: anomalies of the pyelocalyceal complex, kidneys or ureters, signs of dysmetabolic nephropathy, nephropotosis;
- changes in the hematopoietic system: thrombocytopathy and increased hemorrhagic tendency, hemoglobinopathy;
- changes in the nervous system: cephalalgia, migraine, speech articulation disorder (dyslalia), enuresis.

To detect the above mentioned signs the patients' medical records as well as the results of physical examination including that performed by various specialists (cardiologist, ophthalmologist, neurologist, etc.) were analyzed. If two major criteria were detected a mild degree of UCTD was diagnosed. A moderate degree of UCTD was diagnosed in the presence of three major and two minor criteria or one minor and three major criteria. If there were five major and three minor criteria a severe degree of UCTD was diagnosed.

The joint hypermobility (JH) was also determined using the Beighton score: passive dorsiflexion of the little (fifth) finger beyond 90°, positive attempt of passive flexion of the thumb in the radial carpal joint towards the forearm, passive hyperextension of the elbow and knee beyond 10°, active forward flexion of the trunk with the knees fully extended so that the palms of the hands rested flat on the floor. Every attempt was scored with 1. A score of 1-2 indicated physiologically normal state; a score of 3-5 indicated moderate JH; a score of 6-9 meant severe JH. The Brighton criteria of JH (the presence of two major criteria, or one major and two minor criteria, or four minor criteria) were also diagnosed [3,12,20].

The immunological examination included the determination of phagocytosis and the level of sIgA. Venous blood (prior to blood sampling an anesthetic was smeared on the area of projection of the cubital vein to provide pain relief) was placed into a test tube with a solution of sodium citrate. Two hours after the sedimentation at room temperature leukoconcentrate was collected from the upper layer of erythrocytes. The absorptive activity of neutrophils was also determined according to the method of Petrova IV, et al. (1984) [21]. It is based on the endocytosis of latex particles by phagocytes which are counted in the cytoplasm of 200 neutrophils using a binocular microscope (round blue granules).

The phagocytic index (PI) and the phagocytic number (PN) were calculated by the formula:

$$PI = NP_c / NP \times 100 \%; PN = N_i / NP_c IU,$$

where NP_c was the total number of neutrophils that engulfed latex particles;
 NP was the total number of all counted neutrophils;
 N was the average number of latex particles engulfed by 1 neutrophil.

In healthy people according to various data the PI ranges from 2 to 9 IU, the PN – 40-80% [1,10,21].

The oxygen-dependent metabolic activity of neutrophils was determined using the nitroblue tetrazolium (NBT) staining test according to the method proposed by Park B. and modified by Wixman ME, Maiankyi AN (1979). The method measures the reduction of soluble dye nitro blue tetrazolium to the insoluble purple diformazan (DF). It occurs under the influence of superoxide anion generated in NADPH oxidase reaction. The size of DF deposits is an indicator of total activity of NADPH oxidase that initiates the process of stimulation of phagocyte [21].

The spontaneous NBT-test reflects the degree of functional state of phagocytic cells and their ability to kill. Zymozan-stimulated NBT-test reflects potential activity of phagocytes and serves as a criterion for their readiness to complete phagocytosis. The number of NBT-positive cells per 100 neutrophils was counted as a percentage in every smear (N).

The activation index (AI) of neutrophils was calculated by the formula:

$$AI = A \times 0 + B \times 1 + C \times 2 + D \times 3 / 100 \text{ (IU)},$$

where A was the number of cells with no diformazan deposits;
B was the number of cells the size of diformazan deposits in which was smaller than 1/3 of the nucleus;
C was the number of cells the size of diformazan deposit in which was equal to 1/3 of the nucleus;
D was the number of cells the size of diformazan deposit in which exceeded the surface area of the nucleus.

In healthy children the percentage of spontaneous NBT-positive neutrophils is up to 10%, the AI is 0.1-0.15 IU; when stimulating with zymozan the percentage of N is 40% to 80%, the AI is 0.5-1.5 IU, respectively.

To determine the levels of sIgA saliva samples were collected in the morning on empty stomach before taking medications and brushing teeth. 1 ml of saliva was transferred to a clean container with a lid and frozen at -20°C (permitted procedure). SIgA levels were determined by a solid-phase enzyme immunoassay (reagent set A-8668, series 142 “secretory IgA EIA” Vector-Best, Russia). SIgA binds to monoclonal antibodies against IgA alpha chain conjugated with horseradish peroxidase. Then, the immune complexes are detected by enzymatic reaction in the presence of chromogenic substrate (tetramethylbenzidine). The intensity of staining of the latter is proportional to the concentration of sIgA in examined saliva. According to the method of EIA, the levels of sIgA in healthy children are 370-670 mg/l.

Mathematical and statistical processing of the results was performed using a spreadsheet program Microsoft Excel for Windows. Parametric criteria including the arithmetic mean of a sample (M), the average error of the arithmetic mean (m) and the Kolmogorov-Smirnov criterion (Z) were calculated comparing examined children to the control group. Correlation coefficients to test the association between two ranked variables: the Spearman's rank correlation coefficient r_s and association coefficient r_p (the analysis of variables measured on a dichotomous scale) were also determined.

Results and their discussion. Among the examined children the proportion of boys was 1.84 times higher than that of girls ($p < 0.05$), that was also noted by other authors [2, 23]. According to past medical history manifestation of BA was detected in 60.2% of patients at the age of 1 to 3 years. Infectious diseases triggered the disease in 66.6% of cases, in 41.9% of cases asthma was triggered by ARVI and in 24.7% of cases the disease was triggered by pneumonia indicating the decrease in the indicators of local defense in the examined children [11].

Unfavourable environmental factors may negatively affect prenatal development; therefore, we have analyzed the anamnestic data of mothers of the examined children. They were often diagnosed with pathological course of pregnancy (83.9%) compared to the control group ($p < 0.001$). Anemia (74.2%) and utero-placental insufficiency (66.7%) were the most prevalent conditions diagnosed. In 52.7% of mothers the signs of gestosis were also observed. Threatened miscarriage was diagnosed in 39.7% of mothers of the main group and 38.4% of mothers of the control one ($p > 0.05$). Manifestations of UCTD in a newborn were affected by the extragenital pathology in 55.9% of cases. Arterial hypertension, changes in the urinary tract (pyelonephritis, cystitis) and minor abnormalities in the development of the genitourinary organs were diagnosed.

In most cases the patient's condition during remission was unsatisfactory indicating the absence of asthma control. Symptoms of BA included coughing episodes in 36.6% of cases, difficulty in breathing in 26.9% being most commonly caused by parental refusal of long-term intake of inhaled glucocorticoids of the appropriate dosage. Severe BA was diagnosed in 52.7% of children, moderate BA was diagnosed in 47.3% of children.

Considering the criteria of UCTD we diagnosed mild manifestations of undifferentiated dysplasia in 14.0% of children, moderate manifestations of undifferentiated dysplasia were diagnosed in 41.9% of children and 44.1% of children were diagnosed with severe manifestations of undifferentiated dysplasia. In children with partially controlled clinical course of BA mild and moderate UCTD were diagnosed in 27.3% and 56.8%, and in children with

uncontrolled clinical course of BA - in 2.0% and 28.6%, respectively ($p<0.001$). In patients with uncontrolled clinical course of BA the proportion of severe manifestations of dysplasia was 4.4. (69.4%) times higher compared to that in patients with partially controlled clinical course of BA ($p<0.001$). There was a direct correlation between the level of the lack of BA control and UCTD ($r\phi=0.54$; $p<0.001$) (Table 1).

In children with BA the following signs of UCTD were observed significantly more often compared to the control group: asthenic body type was observed in 73.1% of children ($p<0.05$); scoliotic attitude was diagnosed in 58.1% of children; funnel chest was observed in 41.9% of children ($p<0.05$); 46.2% of patients were diagnosed with the joint hypermobility ($p<0.05$); deviated nasal septum was detected in 26.9% of children ($p<0.05$); protruding ears were observed in 32.3% of children ($p<0.05$); 25.8% of children suffered from enamel hypoplasia ($p<0.05$); 35,5% of patients complained of hyperextensibility of the skin ($p<0.05$); 26,9% of children were diagnosed with platypodia ($p<0.01$); 48.4% of children suffered from mitral valve prolapse ($p<0.05$); aberrant chords were detected in 32.3% of patients ($p<0.05$); anomalies of the intestine or gallbladder were diagnosed in 46.2% of children ($p<0.05$); anomalies of the pyelocalyceal complex were detected in 20.4% of children (Table 2).

The study of the phagocytic activity of neutrophils in patients at admission to the hospital showed their reduction in most examined children compared to the control group: the PI reduced by 31.39 ± 0.64 ($p<0.001$), the PN reduced by 1.18 ± 0.03 ($p<0.05$) (Table 3). In the spontaneous and stimulated NBT-test there was a similar tendency: the number of NBT-positive neutrophils and their activation index reduced in patients with BA concomitant to UCTD ($p<0.05$).

Reduced sIgA levels are one of the leading causes of virus-induced asthma exacerbations as they contribute not only to colonization of opportunistic pathogenic microflora but also to the development of allergic inflammation at the mucosal surfaces [1, 11]. In children with BA concomitant to UCTD salivary sIgA levels reduced significantly compared to the control group: 110.23 ± 5.37 versus 149.71 ± 2.23 mg/l, respectively ($p<0.01$). The direct correlation between the indicators of nonspecific defense and secretory IgA has also been proven (Table 4).

Conclusions. When examining children with partially controlled or uncontrolled clinical course of bronchial asthma secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia it has been revealed that:

- environmental factors and pathological course of pregnancy negatively affect the development of the disease;

Table 1. The most common phenotypic signs of connective tissue dysplasia in children with bronchial asthma depending on the severity

Phenotypic signs Number of cases	Total number (n=93)		Moderate BA (n=44)		Severe BA (n=49)		
	%	Number of cases	%	Number of cases	%		
Spinal deformity	54	58.1	17	38.6	37	75.5 [□]	
Asthenic body type	68	73.1	26	59.1	42	85.7 [□]	
Hypermetropia	22	23.7	6	13.6	16	32.7*	
Hyperextensibility of the skin	33	35.5	8	18.2	25	51.0 [□]	
Hypertrichosis	49	52.7	17	38.6	32	65.3 [□]	
Pronounced subcutaneous venous network	64	68.8	24	54.5	40	81.6 [□]	
Changes in the size and shape of fingers	17	18.3	4	9.1	13	26.5*	
Ring finger is shorter than index finger	36	38.7	12	27.3	24	49.0*	
Platypodia	25	26.9	6	13.6	19	38.8 [□]	
Varicose veins	22	23.7	6	13.6	16	32.7*	
Joint hypermobility	general	21	22.6	8	18.2	13	26.5
	local	43	46.2	12	27.3	31	63.3 [□]
Cardiac valve prolapses	45	48.4	15	34.1	30	61.2 [□]	

note: the probability of differences between the indicators in moderate and severe BA: * - $p<0.05$; [□] - $p<0.01$

Table 2. Clinical symptoms in children with bronchial asthma concomitant to undifferentiated connective tissue dysplasia

Objective data Number of cases		Children with BA and manifestations of UCTD, (n=93)	
		%	
Daily asthma attacks		90	96.8*
Tachycardia		82	88.2
Increase in BP		36	38.7*
Paroxysmal cough		67	72.0*
Dyspnea	at rest	45	48.4*
	on exertion	48	51.6*
Emotional lability		81	87.1
Headache		28	30.1*
Logoneurosis		5	5.4
Reduced body weight		68	73.1*
Polyadenopathy		12	12.9
Vesiculotympanic resonance over pulmonary tissue		64	68.8*
Ausculatory - dry rales over the lungs		93	100.0*
Cardialgia		52	55.9
Accent of tone II over the pulmonary artery		36	38.7*
Apical systolic murmur		49	52.7*
Irritable bowel syndrome		32	34.4*
Dysuric manifestations		30	32.3*

note: * - the probability of differences between the indicators of the main and control groups $p < 0.05$

Table 3. Indicators of phagocytosis and NBT-test in children with bronchial asthma concomitant to undifferentiated connective tissue dysplasia ($M \pm m$)

Indicators		Control group	Examined patients (n=93)
PI, %		51.19±1.47	31.39±0.64*
PN, IU.		3.64±0.09	1.18±0.03*
NBT-test (spontaneous)	N, IU.	9.05±0.18	6.90±0.13*
	AI, %	0.12±0.003	0.09±0.01*
NBT-test (stimulated)	N, IU.	50.38±1.3	31.23±0.48*
	AI, %	0.70±0.03	0.36±0.007*

note: * - the probability of differences between the indicators of the main and control groups $p < 0.05$

Table 4. Correlation between indicators of phagocytosis and sIgA in children with bronchial asthma concomitant to undifferentiated connective tissue dysplasia (r_s)

Indicators of nonspecific defense	Correlation coefficient (n=93)	Statistical significance
PI- sIgA	0.35	$p < 0.05$
PN- sIgA	0.41	$p < 0.05$
NBT _{spont.} N- sIgA	0.32	$p < 0.05$
NBT _{spont.} AI- sIgA	0.36	$p < 0.05$
NBT _{stim.} N- sIgA	0.29	$p < 0.05$
NBT _{stim.} AI- sIgA	0.36	$p < 0.001$

- BA manifests itself in children under 3 years of age;
- infectious diseases, ARVI and pneumonia in particular, often trigger the first asthma symptoms due to a significant reduction in the indicators of phagocytosis, NBT-test and sIgA compared to the control group;
- there is a direct correlation between the level of the lack of BA control and UCTD ($r=0.54$; $p<0.001$).

REFERENCES

1. Baklunov VV. Immune status and nature of anti-inflammatory therapy for exacerbations of relapsing bronchitis in children with connective tissue dysplasia. *Medical Practice* 2006; 6: 69-72.
2. Balabolkin II. Bronchial asthma in children. *M.: Medicine*; 2003: 320.
3. Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of joints*. Berlin: 1983; 128.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). -http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2015_Tracked.pdf
5. Kadurina TI, Abbakumova LN: Metabolic disorders in children with joint hypermobility syndrome. *Practicing Doctor* 2010; 4: 28-32.
6. Kazymyrko VK, Ivanytska LM, Dubkova AH et al. Difficulties in diagnosing undifferentiated connective tissue dysplasia in practice of rheumatologist. *Ukrainian journal of rheumatology* 2013; 3(53): 96-100.
7. Kinder BW, Shariat C, Collard HR? et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung*. 2010; Vol. 188 (2): 143-149.
8. Klemenov AV Extracardiac manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Klin Med*. 2003; 81(10): 4-7.
9. Konyushevskaya AA, Franchuk MA. Undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome. *Pulmonary aspects*. *Child's Health* 2012; 7(42): 46-49.
- 10.8. Lapovets LYe, Lutsyk BD. *Manual of laboratory immunology*. Lviv: 2002; 173.
11. Lu S, Hartert TV, Everard ML et al. Predictors of asthma following severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2016; doi: 10.1002/ppul.23461.
12. Marushko YuV. Peculiarities of diagnosis and clinical relevance of joint hypermobility syndrome in children. *Ukraine's Health* 2008; 1(18): 40-41.
13. Miolkovska-Dmitrova A, Karkashov A. Congenital connective tissue dysplasia in children. *Sofia. Journal of Sport Science and Medicine* 1987; 189.
14. Nazarenko GI, Kishkun AA. *Clinical assessment of laboratory research*. M.: Medicine; 2006: 544.
15. Nechaeva GI, Viktorova IA, Druk IV et al. Bronchial asthma, associated with hereditary connective tissue dysplasia: peculiarities of clinical signs and course. *Disease Prevention and Health Promotion* 2003; 6: 26-30.
16. Nechayeva GI, Yakovlev VM, Konev VP. et al. Connective tissue dysplasia: major clinical syndromes, making of the diagnosis, treatment. *Practicing Doctor* 2008; 2: 14-16.
17. Omelchenko LI, Nikolayenko VB. Connective tissue dysplasia in children. *Doctor* 2004; 1: 44-47.
18. Osovskaya NYu. Minor structural heart anomalies as manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in children. *Ukraine's Health* 2012; 2: 51-54.
19. Pizova NV, Dmitriev AN, Druzhinin DS, et al. The syndrome of undifferentiated dysplasia of the connective tissue. *Zurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2012; Vol.112 (6): 4-7.
20. Povoroznyuk VV, Podlianova EI. Question of joint hypermobility. *Pain. Joints. Spine* 2012; 1(5): 28-32.
21. Prilutskiy AS, Lesnichenko DA, Maylyan EA. Method of determining the intensity of phagocytosis using latex particles. *Laboratory Diagnostics* 2005; 2: 43-47.
22. Shevchenko NS. The problem of connective tissue dysplasia in children and adolescents. *Ukraine's Health. Cardiology. Rheumatology. Cardiac Surgery* 2010; 3: 98-100.
23. Skevaki C, Van den Berg J, Jones N et al. Immune biomarkers in the spectrum of childhood noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(5): 1302-1316.
24. Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.048.
25. Vasiukova MM, Pochynok TV. Prediction of the development and course of undifferentiated connective tissue dysplasia and dispensary observation of children of this group. *Bukovinian Medical Journal* 2012; 1; 3(63): 25-29.
26. Zarembo Ye Kh, Zibma OO. Connective tissue dysplasia: current status of the problem. *Family Medicine* 2013; 4(48): 121-125.

SUMMARY

INDICATORS OF PHAGOCYTOTIC COMPONENT AND SECRETORY IGA IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA SECONDARY TO UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Semianchuk V., Haridzhuk L., Bobrykovych O.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Children Diseases of Postgraduate Medical Education Faculty, Ukraine

Its aim is to improve the diagnostics and treatment of Bronchial Asthma. There were examined 93 children with bronchial asthma at the age of 6-10 years. All patients were diagnosed with partially controlled or uncontrolled clinical course of bronchial asthma and manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia. The control group included 21 practically healthy children of the same age. The diagnosis of bronchial asthma was made, and the clinical course was determined in accordance with the criteria approved by the Order of Ministry of Health of Ukraine of October 08, 2013 No 868 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Bronchial Asthma in Children" and GINA criteria

(updated in 2015). The manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia were diagnosed according to the major and minor criteria of screening diagnostics using the methods of Miolkovska-Dmitrova T, Karkashov A (1985). The study has revealed the negative impacts of environmental factors and pathological course of pregnancy on the development of bronchial asthma and undifferentiated connective tissue dysplasia. Infectious diseases, acute respiratory viral infection and pneumonia in particular, often triggered the first asthma symptoms in examined children. The direct correlation between the level of the lack of asthma control and undifferentiated connective tissue dysplasia ($r\phi=0.54$; $p<0.001$) has been proven. In children with bronchial asthma secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia the level of sIgA in saliva decreased significantly compared to the control group: 110.23 ± 5.37 versus 149.71 ± 2.23 mg/l, respectively ($p<0.01$). The direct correlation between the indicators of phagocytosis and secretory IgA ($r_s=0.29-0.41$, $p<0.05$) has been proven.

Keywords: bronchial asthma, undifferentiated connective tissue dysplasia, phagocytosis, NBT test, secretory IgA.

РЕЗЮМЕ

ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА И СЕКРЕТОРНОГО IGA У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Семьянчук В.Б., Гариджук Л.И., Бобрикович О.С.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра детских болезней последипломного образования, Украина

Обследовано 93 детей, больных бронхиальной астмой (БА) в возрасте 6-10 лет. У всех пациентов диагностировано частично контролируемое и неконтролируемое течение БА и проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Контрольную группу составили практически здоровые дети ($n=21$) того же возраста. Диагноз и течение БА устанавливались согласно требованиям приказа МЗ Украины № 868 от 8 октября 2013 «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Бронхиальная астма у детей», а также с учетом критериев GINA (пересмотр 2015 г.). Проявления НДСТ диагностировали согласно признаков скрининг-диагностики. У обследованных детей обнаружено отрицательное влияние факторов внешней среды и патологического течения беременности на развитие БА и НДСТ. Триггерами первых симптомов астмы чаще выступают инфекционные заболевания, особенно ОРВИ и пневмония. Доказана

корреляционно-прямая связь между степенью отсутствия контроля над БА и степенью проявления НДСТ ($r\phi=0,54$; $p<0,001$) У больных БА детей на фоне НДСТ отмечено достоверное снижение уровня sIgA в слюне в сравнении с контрольной группой: $110,23\pm 5,37$ против $149,71\pm 2,23$ мг/л, соответственно ($p<0,01$). Доказана достоверная прямая взаимосвязь между показателями фагоцитоза и секреторным IgA ($r_s=0,29-0,41$; $p<0,05$).

რეზიუმე

ფაგოციტური რგოლის და სეკრეტორული IgA-ს მანველებები ბრონქული ასთმით დაავადებულ ბავშვებში შემადგენელი ქსოვილის არადიფერენცირებული დისპლაზიის ფონზე

ვ. სემიანჩუკი, ლ. ჰარიჯუკი, ო. ბობრიკოვიჩი

ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი განათლების ბავშვთა სნეულებათა კათედრა, უკრაინა

გამოკვლეულია ბრონქული ასთმით (ბა) დაავადებული 6-10 წლის ასაკის 93 ბავშვი. ყველა ბავშვს აღმოაჩნდა ბა-ის ნაწილობრივ კონტროლირებადი და არაკონტროლირებადი მიმდინარეობა და შემადგენელი ქსოვილის არადიფერენცირებული დისპლაზია (შქად). საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა იმავე ასაკის 21-მა ჯანმრთელმა ბავშვმა. ბა-ის დიაგნოზის და მიმდინარეობის დადგენა ხდებოდა უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს 2013 წლის 8 ოქტომბრის №868 ბრძანების [“უნიფიცირებული კლინიკური ოქმი პირველადი, მეორადი (სპეციალიზებული) სამედიცინო დახმარება – “ბრონქული ასთმა ბავშვებში”] და GINA (2015 წ. განხილვით) კრიტერიუმების გათვალისწინებით. შქად-ის დაიგნოსტირება ხდებოდა მთავარი და მეორეხარისხოვანი ნიშნების სკრინინგ-დიაგნოსტიკის მეშვეობით ტ. მილკოვსკი-დიმიტროვის და ა. კარკაშევის მეთოდების გამოყენებით. გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა გარემო ფაქტორების და ორსულობის პათოლოგიური მიმდინარეობის უარყოფითი გავლენა ბა-ს და შქად-ის განვითარებაზე. გამოსაკვლევ ბავშვებში პირველი სიმპტომების ტრიგერს ხშირად წარმოადგენს ინფექციური დაავადებები, განსაკუთრებით - სასუნთქი გზების მწვავე ვირუსული ინფექცია და პნევმონია. გამოვლენილია პირდაპირი კორელაციური კავშირი ბა-ზე კონტროლის ხარისხსა და შქად-ს გამოვლინების ხარისხს შორის ($r\phi=0.54$; $p<0.001$). ბა-ით დაავადებულ ბავშვებს შქად-ის ფონზე აღენიშნებათ ნერწყვში sIgA დონის სარწმუნო შემცირება, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით: შესაბამისად, $110,23\pm 5,37$ მგ/ლ, $149,71$ sIgA $2,23$ მგ/ლ ($p<0,01$). დამტკიცებულია პირდაპირი სარწმუნო კავშირი ფაგოციტოზის მანველებებსა და სეკრეტორულ IgA-ს ($r_s=0.29-0.41$, $p<0.05$) შორის.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Закревский А.Н., Карапетян О.Ю., Агашков В.С., Косенко К.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра неонатологии, Украина

Развитие инновационных неонатальных технологий, внедрение в практику протоколов первичной реанимации, рекомендованных ВОЗ, позволяют выхаживать глубоко-недоношенных новорожденных, в том числе с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [2,15]. У детей с ЭНМТ частота тяжелых церебральных нарушений, приводящих к инвалидности, достигает 85-92% [3,4]. Мониторинг церебральной гемодинамики при ишемических поражениях позволяет своевременно корректировать нейропротективную терапию [14]. Ранняя нейропротекция и нейрореабилитация имеют высокую социально-экономическую эффективность и рекомендованы для широкого внедрения в практическое здравоохранение [13].

Ключевым этапом оказания помощи недоношенным новорожденным в критических состояниях является коррекция центральной гемодинамики, неразрывно связанной с церебральным кровообращением [7]. В норме величина мозгового кровотока достаточно постоянна и поддерживается механизмами ауторегуляции. Особое значение имеют большие колебания церебрального кровотока для недоношенных новорожденных с низкой массой тела в связи с гемодинамической нестабильностью в раннем неонатальном периоде. Возникает феномен «pressure-passive cerebral blood flow», что приводит к развитию или прогрессированию гипоксических цереброваскулярных поражений головного мозга, таких как пери-интравентрикулярное кровоизлияние и/или перивентрикулярная лейкомаляция [5,6,9,10].

В то же время, по мнению авторов [12], артериальная гипотензия у глубоконедоношенных новорожденных не имеет ведущего значения в патогенезе повреждения белого вещества головного мозга с развитием церебрального паралича.

Неонатологи все чаще используют ультразвук для оценки состояния больных новорожденных в различных клинических ситуациях, что требует расширения программ обучения и аккредитации врачей [1].

Цель исследования - проведение оценки и выявление закономерности изменения типов центральной и церебральной гемодинамики у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, родившихся в асфиксии, для ранней диагностики нарушений центральной гемодинамики и ауторегуляции мозгового кровообращения, своевременной коррекции инфузионной и инотропной терапии.

Материал и методы. Проанализированы данные наблюдений за 44 недоношенными новорожденными, которые находились на лечении в Харьковском городском перинатальном центре (ХГПЦ) и областной детской клинической больнице №1 (ОДКБ №1) г. Харькова.

I группу составили 21 недоношенный новорожденный с экстремально низкой массой тела от 860,0 г до 980,0 г и сроком гестации 27-28 недель, II группу - 23 недоношенных новорожденных с массой тела от 1040,0 г до 1470,0 г и сроком гестации 29-30 недель.

Все новорожденные родились в тяжелой асфиксии, находились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с протезированием функции внешнего дыхания. Критическое состояние пациентов сопровождалось шоком, артериальной гипотонией, судорожным синдромом. Летальных исходов не было.

Для определения характера и степени внутрочерепных повреждений всем больным проведена нейросонография (НСГ) с доплерографией сосудов головного мозга и доплерэхокардиография у постели больного согласно стандартным протоколам [6] аппаратами LOGIQ-book XP, LOGIQ-e, Soneus P7.

Проводилась комплексная оценка и мониторинг состояния кровообращения в магистральных сосудах головного мозга, центральной гемодинамики в период экстренной коррекции объема циркулирующей крови и начала инотропной терапии согласно протоколу первичной реанимации, и постреанимационной помощи новорожденным [2]. Оценивались систолическая функция левого желудочка по величине фракции выброса (ФВ), систолическая скорость (V_{max}), диастолическая скорость (V_{min}), индекс резистентности (RI) в передне-мозговой (ПМА) и базилярной (БА) артериях, характер кровотока и V_{max} в вене Галена (ВГ) до введения физиологического раствора и начала инотропной терапии, а также на 10 и 30 минутах лечения гипотензии. Инотропная терапия проводилась добутамином в обеих группах, объем инфузии стартовый рассчитывался 10 мл/кг, в процессе лечения и ультразвукового контроля центральной и церебральной гемодинамики эффект снижения RI достигался до достижения расчетной дозы, что свидетельствует в пользу зависимости мозгового кровотока от системного артериального давления и служит ультразвуковым критерием эффективности восполнения ОЦК. Длительное сохранение высоких

показателей RI церебральных артерий расценивалось как потенциально опасный паттерн развития или прогрессирования геморрагических и ишемических повреждений головного мозга.

Результаты и их обсуждение. Среднее артериальное давление (САД) было меньше гестационного возраста в неделях в обеих группах, что являлось критерием артериальной гипотензии.

В I группе частота сердечных сокращений составила 108 ± 6 уд. в мин., $ФВ = 58 \pm 4\%$, что расценивалось как гипокинетический тип центральной гемодинамики. Нарушение церебральной гемодинамики в этой группе недоношенных новорожденных были представлены гиперрезистивным вариантом с нулевым диастолическим кровотоком: $RI = 1,0$ в ПМА и БА (рис. 1). Пульсирующий характер венозного кровотока в ВГ $V_{max} = 3 \pm 1$ см/с. При восполнении ОЦК физиологическим раствором V_{min} в ПМА и БА повышалась на 10 минуте, RI достоверно снижался ($p < 0,05$), но сохранялся гиперрезистивный характер кровотока как в ПМА $RI = 0,91 \pm 0,05$, так и в БА $RI = 0,89 \pm 0,04$ (рис. 1). При этом объем вводимого раствора составил 6 ± 2 мл/кг. Стартовая инотропная терапия проводилась добутамином и эффект достигался в средней дозе 16 ± 3 мкг/кг мин в среднем за 18 ± 4 мин (рис. 3).

На 30 минуте у всех больных I группы САД достигло нормы, $ФВ$ повысилась до $65 \pm 4\%$ – нормокинетический тип центральной гемодинамики, сохранялся гиперрезистивный характер кровотока как в ПМА $RI = 0,83 \pm 0,05$, так и в БА $RI = 0,85 \pm 0,04$ (рис. 1).

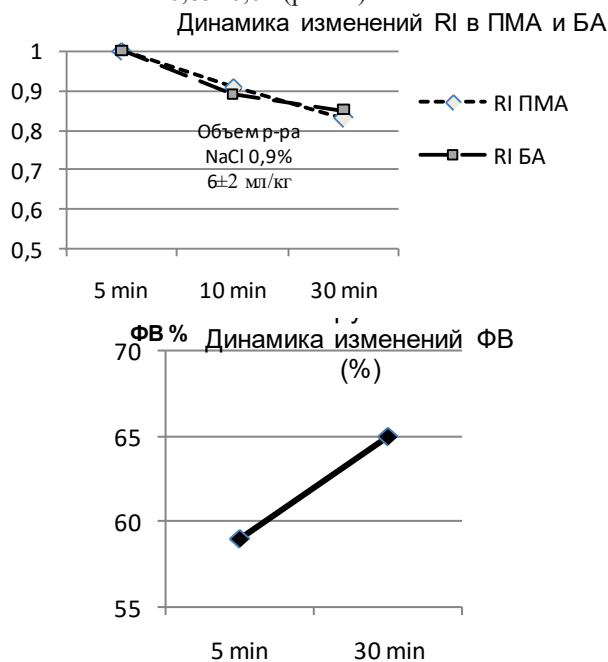


Рис. 1. Динамика изменений RI в ПМА и БА на 5, 10, 30 мин. и ФВ на 5 и 30 мин. лечения артериальной гипотонии у новорожденных I группы

У новорожденных II группы частота сердечных сокращений составляла 110 ± 9 уд. в мин., фракция выброса $59 \pm 4\%$ – гипокинетический тип центральной гемодинамики. Нарушения церебральной гемодинамики во II группе были представлены гиперрезистивным вариантом церебрального кровотока в ПМА $RI = 0,97 \pm 0,03$ и БА $RI = 0,98 \pm 0,02$ (рис. 2). Монофазный характер венозного кровотока в вене Галена $V_{max} = 5 \pm 2$ см/с.

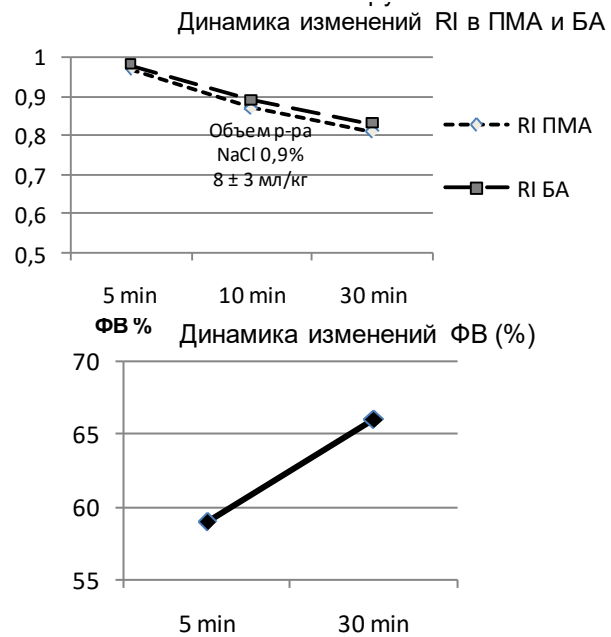


Рис. 2. Динамика изменений RI в ПМА и БА на 5, 10, 30 мин. и ФВ на 5 и 30 мин. лечения артериальной гипотонии у новорожденных II группы

При восполнении ОЦК физиологическим раствором диастолическая скорость в ПМА и БА на 10 минуте повышалась и RI снижался в ПМА до $0,87 \pm 0,04$ и БА до $0,89 \pm 0,05$ (рис. 2). При этом объем жидкости составлял 8 ± 3 мл/кг. Стартовая инотропная терапия осуществлялась добутамином и эффект достигался в средней дозе 14 ± 5 мкг/кг мин, в среднем за 15 ± 4 мин (рис. 3).

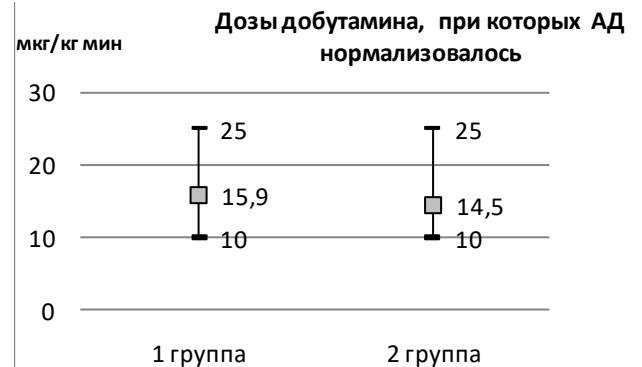


Рис. 3. Дозы добутамина, при которых нормализовалось САД у новорожденных I и II группы

На 30 минуте у всех больных II группы САД соответствовало гестационному возрасту, центральная гемо-

динамика носила нормокINETический характер, ФВ повысилась до $66 \pm 4\%$, тип церебрального кровотока оставался гиперрезистивным как в ПМА $RI=0,81 \pm 0,04$, так и в БА $RI=0,83 \pm 0,02$ (рис. 2).

У новорожденных I группы эффект достигался при применении больших доз добутамина, чем во второй, что, по всей вероятности, обусловлено крайней незрелостью клеточных рецепторов.

Таким образом при экстренной коррекции артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных сроком гестации 27-28 недель, под ультразвуковым контролем центральной и церебральной гемодинамик, показано, что эффект повышения ФВ, как показателя восстановления систолической функции миокарда, снижение RI в магистральных артериях головного мозга, как предиктора возникновения/ прогрессирования церебральных кровоизлияний и ишемических поражений, достигался при введении физиологического раствора в объеме 6-8 мл/кг и средней дозе добутамина 15,9 мкг/кг мин. Объем жидкости меньше 10 мл/кг соответствует тактике ограничения волеической нагрузки у недоношенных новорожденных с низкой массой тела с целью предупреждения значительных колебаний церебрального кровотока в раннем неонатальном периоде, развития феномена «pressure-passive cerebral blood flow», гипоксических цереброваскулярных поражений головного мозга, таких как перинтравентрикулярное кровоизлияние и/или перивентрикулярная лейкомаляция [5,6,9,10]. Кроме того, по сей день доминирует мнение, что если у ребенка повышается преднагрузка на миокард, то введение жидкости может привести к дальнейшей декомпенсации сердечного выброса. В таких случаях для оценки сердечной недостаточности, особенно когда трудно определить достаточный ли объем жидкости у ребенка, целесообразно установить контур

измерения центрального венозного давления путем продвижения пупочного катетера в правое предсердие [3]. Однако инвазивность этого метода и риск развития осложнений ограничивают его применение у недоношенных новорожденных. Считаем, что ультразвуковой мониторинг в виду неинвазивности, отсутствия лучевой нагрузки, мобильности и возможности быстрой оценки как сердечной, так и церебральной гемодинамики имеет преимущества.

Дозы инотропных препаратов рекомендуется подбирать методом титрования, при этом контроль эффективности терапии осуществляется по клиническим лабораторным признакам адекватности кровообращения (нормализация АД, температура тела, диуреза, pH крови и pO_2) [4]. Эхокардиографическое исследование позволяет практически сразу визуальное и количественно оценить сократительную способность миокарда, что необходимо для контроля инотропной терапии.

Ниже приведены случаи комплексной ультразвуковой оценки центральной и церебральной гемодинамики у новорожденных.

Случай 1: Н. СГ – 26 нед., масса тела 870 г. в возрасте 6 ч. жизни. Тип центральной гемодинамики – гипокINETический, ФВ – 62,43%, фетальные коммуникации: ОАП 1,5 мм, ООС 2,1 мм направление сброса слева направо. По данным нейросонографии с доплерографией сосудов головного мозга (рис. 4), определены двусторонние субэпидимальные кровоизлияния, ишемия головного мозга, нулевой диастолический кровоток в магистральных артериях – ПМА, ВСА, БА, венозный отток низкоскоростной.

После введения 4 мл. физиологического раствора в течение 4 минут отмечалось восстановление Vmin в ПМА и снижение RI до 0,78 (рис. 5).

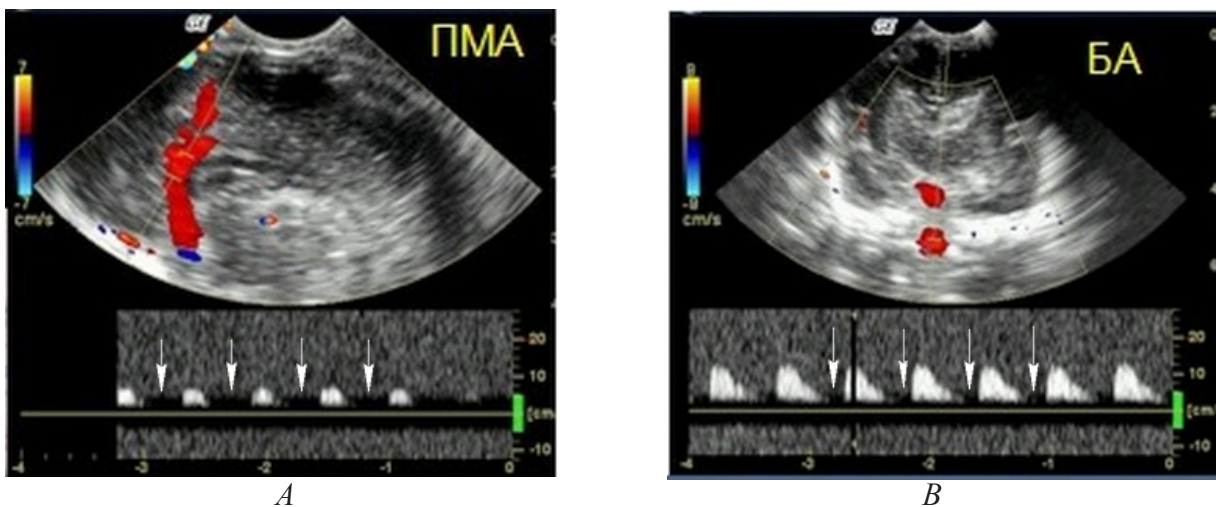


Рис. 4. Новорожденный Н., СГ – 26 нед., масса 870 г. Возраст 6 часов.

Двусторонние субэпидимальные кровоизлияния (указаны пунктиром) Ишемия головного мозга, нулевой диастолический кровоток (указан стрелками) в магистральных артериях – А) ПМА, В) БА

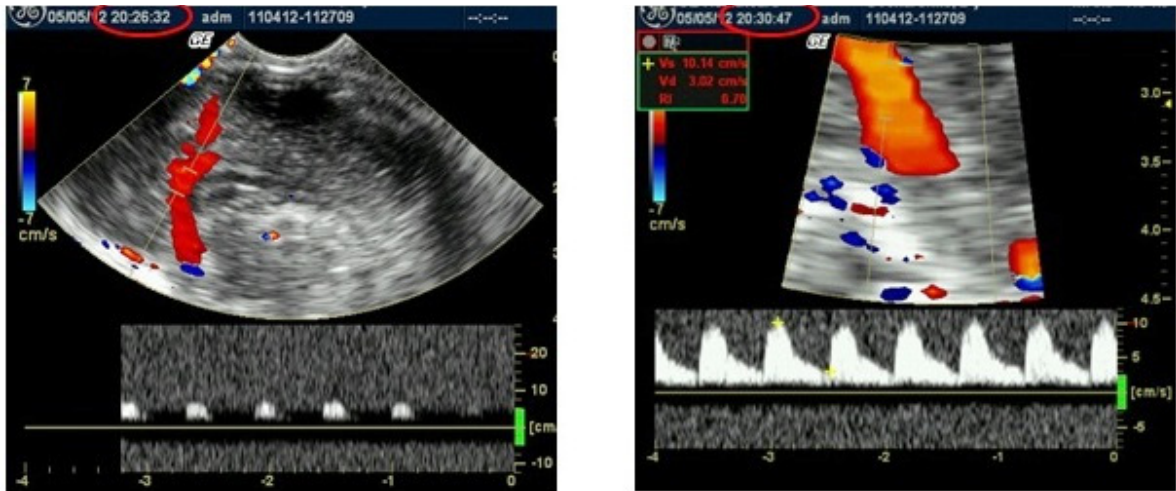


Рис. 5. Новорожденный Н., СГ – 26 нед., масса 870 г. Возраст 6 часов.
Восстановление V_{min} в ПМА после введения 4 мл физиологического раствора за 4 мин.

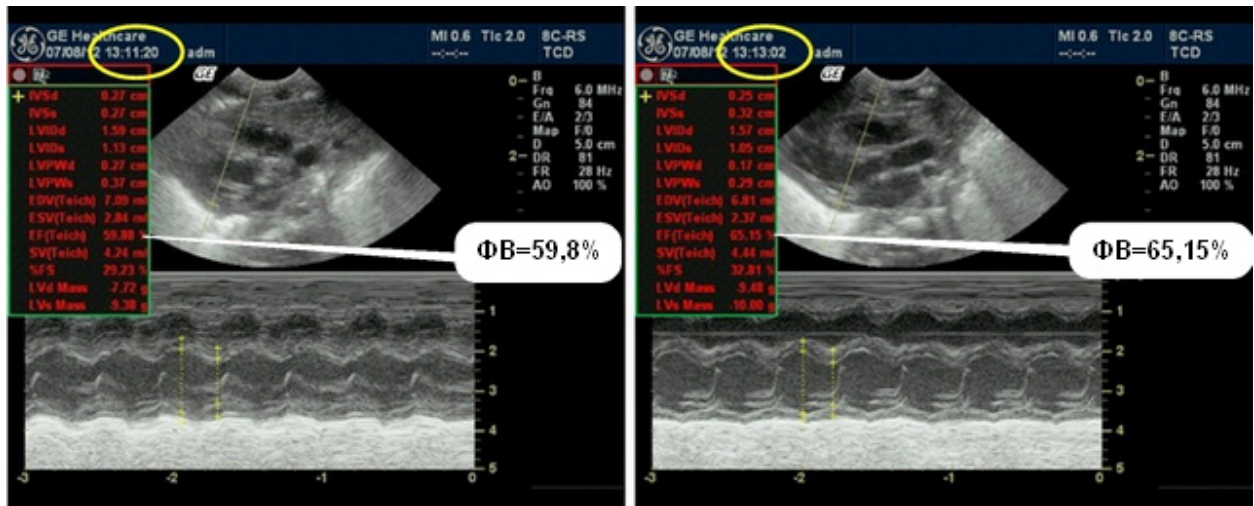


Рис. 6. Новорожденный В. СГ - 34 нед., масса 2120,0 г., возраст 16 часов жизни

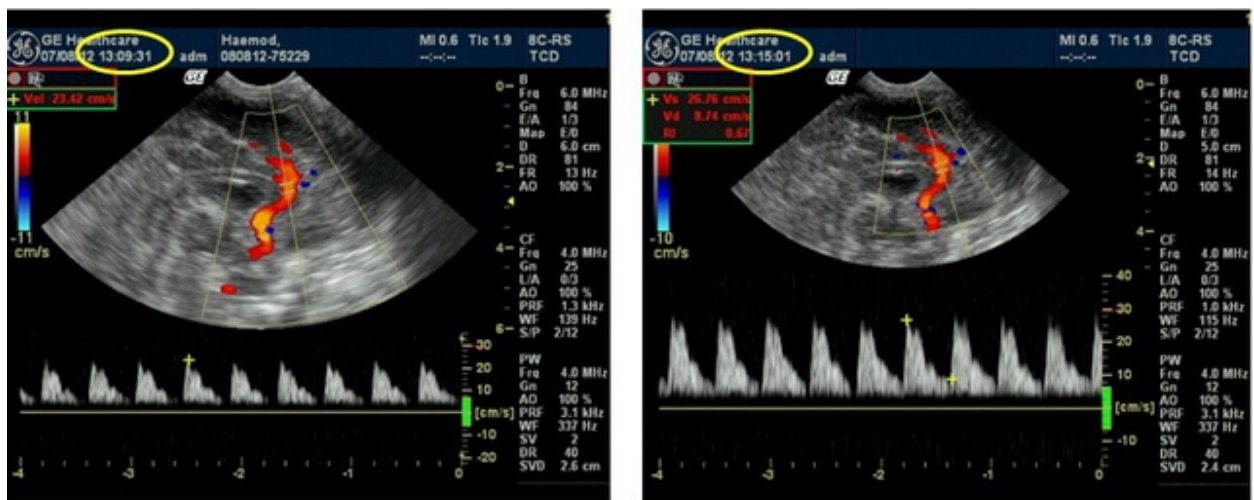


Рис. 7. Новорожденный В. СГ - 34 нед., масса 2120,0 г., возраст 16 часов жизни.
Восстановление диастолической скорости в ПМА, тип церебральной гемодинамики изменился с гиперрезистивного на норморезистивный после введения 20 мл физиологического раствора в течение 6 минут

Данные свидетельствуют о нарушении ауторегуляции мозгового кровотока, его зависимости от колебаний системного артериального давления, высоком риске прогрессирования кровоизлияний.

Пример № 2 комплексной ультразвуковой оценки центральной и церебральной гемодинамики у новорожденного В. СГ - 34 нед., масса тела 2120,0 г. возраст 16 часов жизни. Эффективное повышение АД и ФВ после введения 20 мл физиологического раствора в течение 6 минут, гипокINETический тип центральной гемодинамики изменился на нормокINETический ФВ - 65,15% (рис. 6).

Эффективное повышение АД и ФВ после введения 20,0 мл физиологического раствора за 6 мин. ГипокINETический тип гемодинамики изменился на нормокINETический (ФВ 65,15%).

Отмечается восстановление диастолической скорости в ПМА, тип церебральной гемодинамики – норморезистивный (рис. 7).

Данные свидетельствуют об эффективной коррекции центральной и церебральной гемодинамики, необходимости коррекции скорости инфузионной терапии.

Выводы.

У недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, родившихся в тяжелой асфиксии, ультразвуковой мониторинг центральной и церебральной гемодинамики при лечении артериальной гипотензии (в первые 30 минут) позволяет индивидуально подобрать режим инфузионной и инотропной терапии, предупредить развитие реперфузионных осложнений.

Экстренное восполнение ОЦК у недоношенных новорожденных при артериальной гипотензии рекомендуется проводить меньшим объемом жидкости – из расчета 6-8 мл/кг, инотропную терапию корректировать с временным шагом не более 10 мин. Ультразвуковыми критериями эффективности коррекции артериальной гипотензии являются восстановление диастолической скорости кровотока и снижение RI менее 0,85 в ПМА и БА, повышение ФВ до 65±4%.

Внедрение в практику ультразвукового контроля центральной и церебральной гемодинамики позволяет оптимизировать продолжительность проведения интенсивных мероприятий по ликвидации артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных, родившихся в тяжелой асфиксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клименко Т.М., Сандуляк Т.В., Сердцева Е.А.,

Карапетян О.Ю., Закревский А.Н. Последипломная подготовка врачей смежных специальностей по инновационным технологиям выхаживания, диагностики и лечения патологии новорожденных. *Здоровье ребенка* 2012; 4 (39): 98–101.

2. Наказ МОЗ України від 28.03.2014 № 225 Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». Київ: 120.

3. Неонатологія. Навчальний посібник. За ред. Знаменської Т.К. К.: «Софія»; 2012: 877.

4. Неонатологія: національний підручник: у 2 т. За ред. професора Є.Є. Шунько. Київ: 2014. Т.1: 960.

5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕД-пресс-информ; 2013: 288.

6. Bassani M.A., J.P. S. Caldas, Netto A.A., Marba S.T.M. Cerebral blood flow assessment of preterm infants during respiratory therapy with the expiratory flow increase technique. *Rev Paul Pediatr.* 2016; 34(2): 178–183.

7. Kluckow M. Use of ultrasound in the haemodynamic assessment of the sick neonate. *Review Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: 332-337.

8. Logan J.W., O'Shea T.M., Leviton A. Early postnatal hypotension is not associated with indicators of white matter damage or cerebral palsy in extremely low gestational age newborns *J Perinatol.* 2011 August; 31(8): 524–534.

9. Marba S.T., Caldas J.P., Vinagre L.E., Pessoto M.A. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *J Pediatr (Rio J).* 2011; 87: 505–11.

10. McCarthy L., Donoghue V., Murphy J. Ultrasonically detectable cerebellar haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 96: 281–285.

11. Norweck J.T., Seibert J.A., Andriole K.P. Tariq A. Mian ACR–AAPM–SIIM Technical Standard for Electronic Practice of Medical Imaging *J Digit Imaging* 2013; 26: 38–52.

12. Soul J.S., Hammer P.E., Tsuji M., Saul P., Bassan H., Limperopoulos C., et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res.* 2007; 61: 467–73.

13. Véronique R.M. Moulart, Mariëlle Goossens, Irene L.C. Heijnders, Jeanine A. Verbunt, Caroline M. van Heugten, Early neurologically focused follow-up after cardiac arrest is cost-effective: A trial-based economic evaluation. *J. Resuscitation* 2016; 106: 30–36.

14. Wintermark P., Hansen A., Gregas M.C., Soul J., Labrecque M., Robertson R.L., Warfield S.K. Brain Perfusion in Asphyxiated Newborns Treated with Therapeutic Hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 2023–29.

15. Wyllie J., Bruinenberg J., Roehr Ch., Rüdiger M., Trevisanuto D., Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015; 95: 249–263 www.elsevier.com/locate/resuscitation.

SUMMARY

ULTRASOUND MONITORING OF CENTRAL AND CEREBRAL HEMODYNAMICS DURING THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPOTENSION IN PRETERM INFANTS

Zakrevskyy A., Karapetyan O., Agashkov V., Kosenko K.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of neonatology, Ukraine

The purpose of the study was to evaluate and identify patterns of changes in central and cerebral hemodynamics in neonates with low and extremely low birth weight and birth asphyxia, in order to achieve the early diagnosis of disorders of the central hemodynamics and autoregulation of cerebral blood flow, for timely fluid correction and inotropic therapy. Observation data on 44 preterm infants who were treated at the Kharkiv City Perinatal Centre and Regional Children's Clinical Hospital №1 of Kharkiv has been analyzed.

Ultrasound control of the central and cerebral hemodynamics needs to be carried out within the first 30 minutes in premature neonates with low and extremely low birth weight who were born with severe asphyxia. This method of the hypotension correction allows to select the volume of fluids and inotropic therapy individually, preventing development of undesirable side effects.

Keywords: premature newborns, hypotension, ultrasonography, central hemodynamics, cerebral hemodynamics.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Закревский А.Н., Карапетян О.Ю., Агашков В.С., Косенко К.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра неонатологии, Украина

Цель исследования - проведение оценки и выявление закономерности изменения типов центральной и церебральной гемодинамики у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, родившихся в асфиксии,

для ранней диагностики нарушений центральной гемодинамики и ауторегуляции мозгового кровообращения, своевременной коррекции инфузионной и инотропной терапии.

Проанализированы данные наблюдений за 44 недоношенными новорожденными с низкой и экстремально низкой массой тела, которые родились в асфиксии и находились на лечении в Харьковском городском перинатальном центре. Ультразвуковой контроль центральной и церебральной гемодинамики в первые 30 минут при лечении артериальной гипотензии у недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела, которые родились в асфиксии, позволяет индивидуально подобрать режим инфузионной и инотропной терапии, предупредить развитие побочных эффектов.

რეზიუმე

ცენტრალური და ცერებრული ჰემოდინამიკის ულტრაბგერითი მონიტორინგი არტერიული ჰიპოტენზიის კორექციისას დენაკლულ ახალშობილებში

ა. ზაკრევსკი, ო. კარაპეტიანი, ვ. აგაშკოვი, კ. კოსენკო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ნეონატოლოგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევაში ცენტრალური ჰემოდინამიკის და ცერებრული სისხლის ნაკადის დარღვევის ბუნების ადრეული დიაგნოსტიკის, საინფუზიო და ინოტროპული თერაპიის დროული კორექციის მიზნით შეფასებული და გამოვლენილია ცენტრალური და ცერებრული ჰემოდინამიკის ცვლილებათა კანონზომიერებანი ასფიქსიით დაბადებულ დენაკლულ ახალშობილებში დაბალი და ძალიან დაბალი წონით.

განალიზებულია დაკვირვებათა მონაცემები ასფიქსიით დაბადებულ 44 დენაკლულ ახალშობილზე დაბალი და ძალიან დაბალი წონით, რომლებიც მკურნალობდნენ ქალაქ ხარკოვის პერინატალურ ცენტრში. დადგენილია, რომ ასეთ ახალშობილებში ცენტრალური და ცერებრული ჰემოდინამიკის ულტრაბგერითი ტესტირება მკურნალობის პირველ 30 წუთში იძლევა საინფუზიო და ინოტროპული თერაპიის ინდივიდუალური რეჟიმის შერჩევას და გვერდითი მოვლენების განვითარების თავიდან აცილების საშუალებას.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНТИБИОТИКА ЦЕФТРИАКСОН ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА, ДЕПОНИРОВАННОГО В АУТОЛОГИЧНЫХ ЭРИТРОЦИТАХ И ЛЕЙКОЦИТАХ КРОЛИКА

Юсифов З.А., ¹Лохвицкий С.В., ²Гуляев А.Е.

¹Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда;

²Национальная лаборатория Астаны, Назарбаев университет, Казахстан

Реальная возможность повышения эффективности антибиотикотерапии хирургической инфекции была показана при первых демонстрациях введения лекарственных препаратов не в системный кровоток, а в сосуды лимфатической системы или лимфатические узлы. В клинике госпитальной хирургии Карагандинского государственного медицинского университета с участием кафедры фармакологии были использованы различные варианты эндолимфатического введения антибиотиков, причем удалось представить аргументированную гипотезу о связи возросшего клинического эффекта с изменениями фармакокинетики лекарственных препаратов, который происходит при таком способе введения. Именно изменение фармакокинетики, связанное с перераспределением субстанции антибиотика в организме – повышение уровня в очаге воспаления и снижение в системном кровотоке, можно было назвать реальным вариантом направленного транспорта, синоним - направленной доставки лекарственного препарата [1].

Существует предположение, что повышение эффективности антибиотиков, вводимых эндолимфатическим путем, связано с их накоплением во внутриклеточной среде лейкоцитов в лимфатических узлах и дальнейшим транспортом в составе этих клеток в очаг воспаления. Клеточно-транспортная система в разных вариантах интенсивно исследуется в эксперименте и начинает использоваться в клинике [7,16,17,22].

В настоящее время в связи с распространением резистентных форм возбудителей в очагах гнойной инфекции, одной из актуальных проблем современной хирургии является поиск способов повышения эффективности антибиотикотерапии [3,8,19]. Физико-химические свойства и фармакокинетика препаратов при традиционном введении способствуют их относительно равномерному распределению в тканях, и в ряде случаев в очаге воспаления создается концентрация ниже желаемой [13,15].

Эффективным направлением для решения данной проблемы может служить изменение фармакокинетики лекарственного средства при использовании систем направленного транспорта (СНТ) [10]. Ряд авторов считает, что подобный способ относительно избирательной доставки антибиотика может обеспечить максимальную терапевтическую концентрацию в органе-мишени, снизить дозу и кратность введения, избежать нежелательные реакции организма [4,5,8].

Учитывая противоречивость и разрозненность данных о фармакокинетики и терапевтической эффективности антибиотикотерапии с использованием различных СНТ [6], а главное - появление новых лекарственных форм, дальнейшие экспериментальные исследования в данном направлении представляются актуальными.

Цель исследования - выявление возможных изменений фармакокинетики при депонированном препарате в аутологичных клетках лейкоцитах и эритроцитах.

Материал и методы. В эксперименте использовали 18 половозрелых самцов лабораторных кроликов шиншилла. На момент начала эксперимента средний возраст составил $90 \pm 2,16$ дня. Кролики в среднем весили $2,8 \pm 0,284$ кг и содержались в стандартных условиях типового вивария Карагандинского медицинского университета.

В зависимости от формы введения антибиотика лабораторные животные были разделены на три равные группы по 6 кроликов в каждой.

В I экспериментальной группе исследовали лейкоцитарный транспорт. Подготовку препарата, депонированного в лейкоцитах, осуществляли следующим образом: в шприц объемом 5 мл с 250 ЕД (0,05 мл) гепарина и 0,1 мл полиглобулина (для ускорения осаждения форменных элементов крови) производили забор 2 мл венозной крови кролика. После отстаивания содержимого в штативе в течение 1 часа канюлей сверху плазму удаляли поршнем. В качестве среды для растворения 500 мг цефтриаксона использовали 1 мл стерильного 0,9% раствора NaCl с прибавлением 0,05 мл раствора АТФ. Для улучшения связывания антибиотика с лейкоцитами и создания устойчивого комплекса «препарат – носитель» в полученную цитовзвесь в качестве корректора связывания добавляли 0,05 мл раствора АТФ. Данный препарат изменяет микровязкость мембран клеток и стимулирует выраженное насыщение клеток препаратом. Встряхиванием шприца цитовзвесь смешивали с антибиотиком, после инкубации в термостате при температуре $36-37^{\circ}\text{C}$ на протяжении получаса, доведя объем крови до 2 мл 0,9% раствором NaCl, вводили внутривенно [14].

Во II экспериментальной группе исследовали эффек-

тивность эритроцитарного транспорта. С целью подготовки препарата, депонированного в эритроцитах, в вакутейнер объемом 3 мл с гепарином осуществляли забор 2 мл крови кролика, после 10 мин центрифугирования при скорости 3000 об/мин проводили трехкратное отмывание эритроцитов фосфатным буфером. К 1 мл отмывых эритроцитов прибавляли 2 мл 0,65% раствора хлорида натрия, осторожно смешивали. После центрифугирования в течение 5 минут при 1000 об/мин проводили удаление супернатанта. К 0,9 мл клеточной взвеси добавляли 500 мг цефтриаксона в разведении с 1 мл 0,9% NaCl. Затем на 1 мл прибавляли 2 мл 1,1% раствора NaCl, проводили инкубацию при 37 С 30 мин. Осуществляли внутривенное введение полученного раствора в область наружной поверхности уха кролика [11].

В III группе изучали эффективность внутривенного введения 500 мг свободного цефтриаксона, разведенного в 1 мл 0,9% NaCl.

В дальнейшем у лабораторных кроликов I, II и III экспериментальных групп проводили исследование венозной крови в динамике спустя 1, 3, 6, 24 часа. Концентрация антибиотика в сыворотке крови определялась с использованием высокочастотного жидкостного хроматографа (HPLC/МС) Agilent 1260 infinity. В каждом случае данные по концентрации аппроксимировались в рамках одночастевой со всасыванием математической модели с использованием фармакокинетической программы *Worgia 1.03* и расчетом основных параметров: периода полувыведения ($T_{1/2}$), константы элиминации (C_e), тотального клиренса (Cl), кажущегося объема распределения (V_{ss}) и интегральной площади под фармакокинетической кривой (AUC).

Статистическая обработка результатов проводилась путем сравнения различных способов введения с использованием непараметрического критерия проверки статистических гипотез - H-критерия Краскела-Уоллиса (для $\alpha=0,05$) с последующим *post-hoc* (апостериорным) множественным сравнением между отдельными группами.

Еще одним методом оценки являлся ROC-анализ, в котором для сравнения двух путей введения использовался показатель AUC (AreaUnderCurve).

Результаты и их обсуждение. При сравнительном анализе динамики концентрации антибиотика в сыворотке крови в зависимости от лекарственной формы установлено, что максимально быстрое падение концентрации отмечалось в III группе, а наиболее медленное – в I группе (рис. 1). На диаграмме хорошо видно, что концентрация препарата снизилась до 0 при внутривенном способе введения в течение 12 ч, при использовании

эритроцитарного транспорта – в течение 16 часов, а в группе животных, в которой применялся лейкоцитарный транспорт этот процесс продолжался более, чем 24 часа. При этом обращает на себя внимание, что в первые часы динамика концентрации цефтриаксона была практически одинаковой при всех путях, но в дальнейшем появились выраженные различия. Максимальный уровень концентрации при использовании свободного антибиотика, как видно, создавался сразу после внутривенного введения, в то время как при введении антибиотика, депонированного в эритроцитах или в лейкоцитах, максимально достижимый уровень создавался между 2 и 3 часами после внутривенного введения.

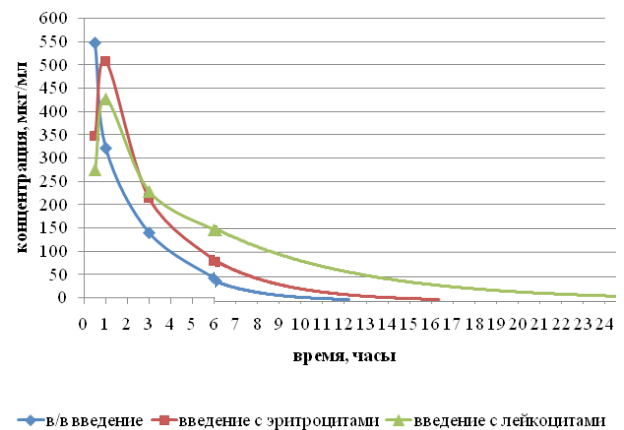


Рис. 1. Динамика концентрации цефтриаксона в сыворотке крови (медианы) при внутривенном введении в исследуемых лекарственных формах

Так, спустя 30 мин. после введения статистически значимые различия концентрации отмечались лишь между I и III группами, спустя 60 мин. – между II и III группами, а спустя 24 ч – как между I и III группами, так и между I и II группами.

Сопоставление периода полувыведения антибиотика при разных формах транспорта выявило, что он был максимальным в I группе ($Me=230,1$ мин), а минимальным – в III группе ($Me=117,8$ мин), тогда как во II группе этот показатель занимал промежуточное положение и составил 122,6 мин. Статистическая обработка полученных данных позволила установить, что выявленные различия были статистически достоверными (таблица 1).

Несколько иные данные получены при сравнительном анализе величины константы элиминации в группах исследования. Установлено, что она была минимальной в I группе ($Me=0,0030$) и максимальной – во II группе ($Me=0,0064$). При этом статистически достоверные различия зафиксированы между величиной анализируемого показателя в I и II, I и III группах (таблица 2).

Таблица 1. Показатели периода полувыведения ($T_{1/2}$, мин) цефтриаксона при внутривенном его введении в исследуемых лекарственных формах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
I	230,1	188,7	296,2
II	122,6	113,1	153,8
III	117,8	90,46	126,9

H-критерий Краскела-Уоллиса (2, $N=18$) = 11,09; $p=0,004$.

p - уровни множественного сравнения: между I и II группами $p=0,033$; между I и III группами $p=0,005$; между II и III группами $p=1,000$

Таблица 2. Численные значения константы элиминации (C_e) цефтриаксона при внутривенном введении в исследуемых лекарственных формах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
I	0,0030	0,0023	0,0037
II	0,0064	0,0045	0,0068
III	0,0059	0,0055	0,0077

H-критерий Краскела-Уоллиса (2, $N=18$) = 10,77; $p=0,005$.

p - уровни множественного сравнения: между I и II группами $p=0,017$; между I и III группами $p=0,011$; между II и III группами $p=1,000$

При сопоставлении объема распределения цефтриаксона в зависимости от формы транспортной системы установлено, что он был наибольшим в I группе ($Me=1,046$ мл), тогда как во II и III группах величины данного показателя были сопоставимы ($Me=0,734$ и $0,765$ мл). Соответственно, статистически достоверные различия выявлены лишь между I и III группами, а также I и II, тогда как различия между II и III группами не достигали статистически значимого уровня (таблица 3).

Интересные данные получены при сравнительном анализе величины тотального клиренса в группах исследования – он был минимальным в I группе ($Me=0,003$

мл/мин), максимальным – в III группе ($Me=0,005$ мл/мин), во II группе зафиксированы промежуточные значения ($Me=0,004$ мл/мин). Однако, статистически достоверного уровня различия достигали только в I и III группах (таблица 4).

Результаты проведенного ROC-анализа свидетельствуют о том, что наибольшая площадь под кривой была зафиксирована в I группе ($Me=161088,9$), а наименьшая – в III группе ($Me=104648,1$). Во II группе значения были промежуточными ($Me=127918,7$) и достоверно не отличались от показателей в двух других группах (таблица 5).

Таблица 3. Численные значения кажущегося объема распределения (V_{ss} , мл) цефтриаксона при внутривенном введении в исследуемых лекарственных формах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
I	1,046	0,976	1,151
II	0,734	0,558	0,850
III	0,765	0,751	0,849

H-критерий Краскела-Уоллиса (2, $N=18$) = 10,82; $p=0,005$.

p - уровни множественного сравнения: между I и II группами $p=0,009$; между I и III группами $p=0,021$; между II и III группами $p=1,000$

Таблица 4. Численные значения тотального клиренса (Cl , мл/мин) цефтриаксона при внутривенном введении в исследуемых лекарственных формах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
I	0,003	0,003	0,004
II	0,004	0,003	0,004
III	0,005	0,005	0,006

H-критерий Краскела-Уоллиса (2, $N=18$) = 10,18; $p=0,006$.

p - уровни множественного сравнения: между I и II группами $p=0,913$; между I и III группами $p=0,007$; между II и III группами $p=0,136$

Таблица 5. Численные значения интегральной площади под фармакокинетической кривой (AUC, мкг/мл/ч⁻¹) цефтриаксона при внутривенном введении в исследуемых лекарственных формах.

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
I	161088,9	143303,4	172594,2
II	127918,7	119340,6	146202,8
III	104648,1	88587,5	107478,7

H-критерий Краскела-Уоллиса (2, N= 18) = 11,27; p = 0,004.

p - уровни множественного сравнения: между I и II группами p=0,198;

между I и III группами p=0,002; между II и III группами p=0,390

Таким образом, в условиях проведенного эксперимента определены основные фармакокинетические параметры антибиотика цефтриаксон при внутривенном однократном введении кроликам в свободной форме, а в форме депо в аутологичных лейкоцитах и депо в аутологичных эритроцитах. Установлено, что особенностью клеточных транспортных форм является увеличение периода полувыведения и рост интегральной площади под фармакокинетической кривой, некоторый рост кажущегося объема распределения на фоне снижения тотального клиренса и константы элиминации. Вероятность именно подобных сдвигов фармакокинетики при использовании систем направленного транспорта предполагались рядом авторов в последние годы [18,24], однако конкретные характеристики фармакокинетики для клеточных транспортных систем в литературе не обнаружены, выявлены данные только о наночастицах [20,21,23].

Установленные изменения фармакокинетики гипотетически могут изменить выраженность эффекта антибиотика, поскольку антимикробная активность антибиотиков детерминирована уровнем концентрации и временем удержания терапевтического диапазона концентрации в биофазе процесса, например в очаге воспаления. Внутривенное введение антибиотиков в форме клеточного депо должно обеспечить относительно избирательное накопление препарата в месте действия за счет изменения фармакокинетики. Дальнейшие исследования фармакокинетики антибиотиков на модели очаговой инфекции призваны подтвердить или опровергнуть данную гипотезу.

Выводы:

1. Выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между фармакокинетическими параметрами цефтриаксона при внутривенном введении свободного препарата и цефтриаксона, депонированного в лейкоцитах.
2. Показаны достоверные различия периода полувыведения, константы элиминации и объема распределения цефтриаксона в группах лейкоцитарного и эритроцитарного направленного транспорта.
3. Выявленные особенности фармакокинетики цефтриаксона зависят от лекарственной формы препарата

и вида аутоклеток, в которых препарат депонируется перед введением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуляев А.Е., Жаугашева С.К., Еремекбаева Б.А., Пивень Л.И., Юсифов З.А. Направленный транспорт лекарственных средств – многолетний приоритет в научной работе Сергея Викторовича Лохвицкого. Медицина и экология 2015; 1: 58-60.
2. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. Экология человека 2008; 3: 50–58.
3. Добрецов К.Г. Адресная доставка лекарственных веществ при лечении воспалительных и раневых процессов носа и околоносовых пазух. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 2011; 196.
4. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Обороин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы. Известия Коми научного центра УрО РАН 2012; Выпуск 1(9): 46-53.
5. Карпушина И.А. Направленный транспорт антибиотиков в комплексной терапии хронической бактериальной инфекции у персонала атомной электростанции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С-Пб: Федеральном государственном учреждении здравоохранения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им А М Никифорова» МЧС России: 2007; 22.
6. Кузнецова С.А., Орецкая Т.С. Нанотранспортные системы адресной доставки нуклеиновых кислот в клетки. Российские нанотехнологии 2010; 5(9): 40–52.
7. Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Зубцов Н.В. и до. Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении их в клеточной массе во время плазмафереза. Здоровоохранение Казахстана 1992; 8: 22-24.
8. Минаева О.В. Оптимизация метода направленного транспорта эритромицина и цефтриаксона при тяжелой внегоспитальной пневмонии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саранск: Мордовский государственный университет; 2008; 143.
9. Пат. 2329054 Российская Федерация, МКП⁵ А61К33/14, А61К35/14, А61М1/38, А61Р43/00, А61К31/542. Способ насыщения форменных элемен-

тов крови антибиотиками. Кузьменко В.В., Золотухин О.В., Соколенко Ю.А. Пивоварова Ю.Ю., заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронеж. гос. мед. академия им. Н.Н. Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». № 2006141945/14. заявл. 27.11.2006, опубл. 20.07.2008, Бюл. №20; 8.

10. Стрекалова О.С. Фосфолипидные наночастицы: получение, характеристика, использование для транспорта лекарств в организме. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: ИБМХ РАМН; 2010: 24.

11. Тайгулов Е.А. Направленный транспорт антибиотиков в аутологичных эритроцитарных телях в комплексном лечении больных острым холециститом пожилого и старческого возраста. Автореферат. дисс. ... канд. мед. наук. Алма-Ата: 1991; 16.

12. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трёх и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса в программе Stata. Экология человека 2014; 6: 55-58.

13. Цой О.Г., Тайгулов Е.А., Иманбаева Ю.Ш. Клетки крови как транспортные системы целенаправленной доставки лекарственных препаратов. Астана медицинский журналы 2011; 66(4): 7-12.

14. Швецов Д.А. Направленный транспорт антибиотиков в лечение острых неспецифических воспалительных заболеваний легких и плевры. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Караганда: 1996; 22.

15. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery - major classes and health impact. Biochem. Pharmacol. 2016; S0006-2952(16)30331-8.

16. Basnet P, Škalko-Basnet N. Nanodelivery systems for improved topical antimicrobial therapy. Curr Pharm Des.

2013;19(41):7237-43.

17. Boisguérin P., Deshayes S., Gait M.J., O'Donovan L., Godfrey C., Betts C.A., Wood M.J., Lebleu B. Delivery of therapeutic oligonucleotides with cell penetrating peptides. Adv. Drug. Deliv. Rev. 2015;87:52-67.

18. Chu D, Gao J, Wang Z. Neutrophil-Mediated Delivery of Therapeutic Nanoparticles across Blood Vessel Barrier for Treatment of Inflammation and Infection. ACS Nano. 2015;9(12):11800-11.

19. Frieri M., Kumar K., Boutin A. Antibiotic resistance. J Infect Public Health. 2016: S1876-0341(16)30127-7.

20. Hai J., Serradji N., Mouton L., Redeker V., Cornu D., El HageChahine J.M., Verbeke P., Hémadi M. Targeted Delivery of Amoxicillin to C. trachomatis by the Transferrin Iron Acquisition Pathway. PLoS One. 2016;11(2):e0150031.

21. Lin Q., Chen J., Ng K.K., Cao W., Zhang Z., Zheng G. Imaging the cytosolic drug delivery mechanism of HDL-like nanoparticles. Pharm Res. 2014;31(6):1438-49.

22. Rezgui R., Blumer K., Yeoh-Tan G., Trexler A.J., Magzoub M. Precise quantification of cellular uptake of cell-penetrating peptides using fluorescence-activated cell sorting and fluorescence correlation spectroscopy. Biochim Biophys Acta. 2016;1858(7 Pt A):1499-506.

23. Sun M., Wang J., Lu Q., Xia G., Zhang Y., Song L., Fang Y. Novel synthesizing method of pH-dependent doxorubicin-loaded anti-CD22-labelled drug delivery nanosystem. Drug. Des. Devel. Ther. 2015;9:5123-33.

24. Yun B., Azad M.A., Nowell C.J., Nation R.L., Thompson P.E., Roberts K.D., Velkov T., Li J. Cellular Uptake and Localization of Polymyxins in Renal Tubular Cells Using Rationally Designed Fluorescent Probes. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(12):7489-96.

SUMMARY

THE FEATURES OF PHARMACOKINETICS ANTIBIOTIC CEFTRIAZONE WITH INTRAVENOUS WAY THAT ARE DEPOSITED IN AUTOLOGOUS ERYTHROCYTES AND LEUKOCYTES OF RABBIT

¹Yussifov Z., ¹Lokhvitskii S., ²Gulyaev A.

¹Karaganda State Medical University; ² National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

In the experiment on 18 rabbits Ceftriaxone pharmacokinetics after intravenous injection of the medication deposited in autologous erythrocytes and leukocytes were studied. The features of the pharmacokinetics when administered Ceftriaxone in erythrocytes ghost and leukocytes as compared to traditional intravenous drug administration have been determined. It is discussed the possibility of antibiotics transport in the surgical site of infection via cellular carriers in the article. We do

the comparative analysis of the main pharmacokinetic parameters of Ceftriaxone in experimental conditions of leukocyte, erythrocyte transport and intravenous way. Based on these results the authors come to the conclusion about the benefits of leukocyte antibiotic transport to the site of surgical infection.

Keywords: drugs, directed transport, drug delivery systems, erythrocytes, leukocytes.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНТИБИОТИКА ЦЕФТРИАКСОН ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА, ДЕПОНИРОВАННОГО В АУТОЛОГИЧНЫХ ЭРИТРОЦИТАХ И ЛЕЙКОЦИТАХ КРОЛИКА

¹Чюсифов З.А., ¹Лохвицкий С.В., ²Гуляев А.Е.

¹Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда; ²Национальная лаборатория Астатны, Назарбаев университет, Казахстан

В эксперименте на 18 кроликах исследовалась фармакокинетика антибиотика цефтриаксон при внутривенном введении препарата, депонированного в аутологичные эритроциты и лейкоциты крови. Определены особенности фармакокинетики в тенях эритроцитов и лейкоцитах при введении цефтриаксона в сравнении с вариантами внутривенного введения свободного препарата. В статье рассматриваются возможности транспорта антибактериальных средств в очаг хирургической инфекции с помощью клеточных носителей. Проводится сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров цефтриаксона в экспериментальных условиях лейкоцитарного, эритроцитарного транспорта и внутривенного введения. На основании полученных результатов авторы приходят к выводу о преимуществах лейкоцитарного транспорта антибиотика к очагу хирургической инфекции.

რეზიუმე

ბოცვერის აუტოლოგიურ ერითროციტებსა და ლეოკოციტებში დეპონირებული ანტიბიოტიკ ცეფტრიაქსონის ინტრავენური შეყვანის ფარმაკოკინეტიკის თავისებურებები

¹ზ. იუსიფოვი, ¹ც. ლოხვიციკი, ²ა. გულიაევი

¹ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ნაზარბაევის უნივერსიტეტი, ასტანა, ყაზახეთი

18 ბოცვერზე ჩატარებულ ექსპერიმენტულ კვლევაში შესწავლილია სისხლის აუტოლოგიურ ერითროციტებსა და ლეოკოციტებში დეპონირებული ანტიბიოტიკ ცეფტრიაქსონის ინტრავენური შეყვანის ფარმაკოკინეტიკა. განსაზღვრულია ფარმაკოკინეტიკის თავისებურებები ამ პრეპარატის თავისუფალი ფორმის ინტრავენური შეყვანის ვარიანტთან შედარებით. სტატიაში განხილულია ანტიბაქტერიული პრეპარატების ქირურგიული ინფექციის კერაში ტრანსპორტირების შესაძლებლობა უჯრედული მატარებლების საშუალებით. ჩატარებულია პრეპარატ ცეფტრიაქსონის ძირითადი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების შედარებითი ანალიზი. მიღებული შედეგების საფუძველზე ავტორები დაასკვნინან ქირურგიული ინფექციის კერაში ანტიბიოტიკის ლეიკოციტური ტრანსპორტის უპირატესობის შესახებ.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ФИТОПРЕПАРАТОВ И АНТИБИОТИКОВ

Ахвледиани Л.Т., Коиава Т.Н., Ломтадзе Л.Б., Джохадзе М.С.,
Мсхиладзе Л.В., Берашвили Д.Т., Бакуридзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Доказано, что многие микроорганизмы обладают резистентностью по отношению к большому количеству антибиотиков, в таких случаях для достижения терапевтического эффекта возникает необходимость повышения дозы препарата, что часто отрицательно влияет на организм. Поэтому, весьма актуальным является поиск растительных средств с антибактериальным эффектом и отсутствием устойчивости к ним штаммов микроорганизмов.

Внутрибольничные (нозокомиальные, госпитальные) инфекции остаются одной из наиболее

актуальных эпидемиологических, клинических и гигиенических проблем во всем мире в связи с их массовым распространением в лечебных учреждениях и значительным экономическим ущербом, которые они вызывают [2].

Klebsiella pneumoniae, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus* наиболее распространенные микроорганизмы в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызывающие нозокомиальные инфекции и характеризующиеся полирезистентностью к антибиотиками.

За последние годы различные фитопрепараты (ФП) - биологически активные вещества, эфирные масла и растительные экстракты представляют интерес с точки зрения их антимикробной активности. Проведенные исследования свидетельствуют о потенциале использования фитопрепаратов для лечения инфекций у человека [3,8,10].

В литературе [7] имеются данные об эффективном использовании эфирных масел для санации помещений внутрибольничной среды, направленной на элиминацию бактерий и грибов, включая возбудителей нозокомиальных инфекций. Госпитальные изоляты *S. maltophilia*, устойчивые к фосфомицину, имипенему, пиперациллину и азтреонаму демонстрировали чувствительность к маслам корицы, тмина и гвоздики в нетоксических концентрациях. Проведенные исследования [1,3] свидетельствуют о возможно широком ареале использования эфирных масел для лечения инфекций у человека.

Проведенными исследованиями установлена антимикробная активность некоторых видов копеечников. Наиболее выраженным противомикробным действием обладает водно-спиртовой экстракт, полученный из копеечника забытого – 83% эффект; копеечник чайный показал 50% эффект, копеечник альпийский – 16,6% эффект. По предварительным данным, выявленные противомикробные эффекты вызваны конденсированными (олигомерными) танинами [5].

Проблема резистентности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам актуальна и обсуждается специалистами еще с 60-х годов прошлого века. Механизм формирования устойчивости заложен в природе самих микроорганизмов. Однако ряд антропогенных факторов (нарастающее неадекватное и/или неконтролируемое применение этих препаратов в здравоохранении, распространение необоснованного самолечения среди населения, широкое применение антибиотиков в животноводстве и птицеводстве) ускоряют указанные естественные процессы, создавая опасность для роста резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [1]. Исходя из вышеизложенного, изучение антибактериального действия растительных экстрактов является значимым направлением в решении проблемы резистентности.

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение антибактериальных эффектов фитопрепаратов и антибиотиков на бактерии, вызывающие нозокомиальные инфекции.

Материал и методы. В исследование включены четыре образца условно патогенных грамотрицательных бактерий, забор которых производили в различных

реанимационных отделениях клиник г. Батуми. Микроорганизмы относились к следующим семействам: *Enterobacteriaceae* представители *Escherichia coli* (один образец), *Klebsiella pneumoniae* (один образец); семейство *Staphylococcaceae* представитель *Staphylococcus aureus* (один образец) и семейство *Moraxellaceae* представитель *Acinetobacter spp.* (один образец).

Все образцы исследованы на антибиотикорезистентность. Определение чувствительности к антибиотикам проводилось диск-диффузионным методом Kirby-Bauer. Подбор антибиотиков проводился в соответствии с рекомендациями European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [6] и Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [9] для каждого вида бактерий. Использовались 22 вида антибиотиков: Cefazidime, Ceftriaxone, Cefepime, Piperacilin/Tazobactam, Aztreonam, Augmentin, Penicillin, Oxacilin, Ciprofloxacin, Colistin, Imipenem, Meropenem, Gentamicin, Amikacin, Ampicilin/Sulbactam, Azithromycin, Cotrimoxazole, Chloranphenicol, Fosfomycin, Doxycycline, Piperacillin, Vancomycin.

Объектами исследования служили: индивидуальные биологически активные вещества - сангвинарин, хелеритрин и берберин гидрохлорид (квалификации “ХЧ”); эфирные масла и ароматизированные воды эвкалипта, шалфея и лаванды с целью проверки их антибактериального действия. Эфирные масла и ароматизированные воды получены путем обработки растительного материала водяным паром.

Для изучения антибактериального действия вышеуказанных образцов использован пробирочный метод серологической реакции Райта с небольшим адаптированием и последовательным разбавлением. Следующий посев микроорганизмов осуществляли методом посева петлей на питательном агаре, содержащем исследуемые фитопрепараты. Выделение культур осуществляли традиционными методами на простых питательных средах с последующим определением морфологических и культуральных признаков. Биохимическая идентификация бактерий проводилась посредством тест-систем производства bioMerieux (страна).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистического пакета Statistica 6,0 (Stat Soft, Inc) [4].

Результаты и их обсуждение. Проведенный сравнительный анализ антибактериальных эффектов фитопрепаратов и антибиотиков различного происхождения на тестируемые госпитальные штаммы выявил бактерицидный и бактериостатический характер их действия.

Исследование проводилось на микроорганизмы: *E. coli*, *S. aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*,

вызывающие нозокомиальные инфекции. На антибиотикочувствительность исследовали 16 экземпляров каждой бактерии диск-диффузионным методом Kirby-Bauer. Антибиотическая чувствительность бактерии определена к 22 различным антибиотикам. Полученные экспериментальные данные представлены в таблице 1.

Результаты исследования показали, что почти все исследуемые антибиотики-стандарты в меньшей или большей степени угнетают рост микроорганизмов: *S. aureus* и *E. Coli*, исключением являются *Augmentin*, к которому резистентны оба микроорганизма.

Микроорганизмы *Acinetobacter spp.* и *K. pneumonia* показали более высокую антибиотикорезистентность к большинству антибиотиков. Исключением являлись Imipenem и Colistin: к обоим антибиотикам *Acinetobacter spp.* и *K. pneumonia* проявили 100% чувствительность, средняя чувствительность выявлена к Meropenem-у. К антибиотикам Azithromycin, Chloranphenicol и Fosfomycin чувствительной оказался только *K. Pneumonia* (таблица 1).

Для дальнейшего исследования использованы только те образцы микробов, которые оказались устойчивыми ко всем или к большинству антибиотиков. Из них приготовлены чистые культуры.

С целью проверки антибактериального действия на резистентные штаммы *E. coli*, *S. aureus*, *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella pneumoniae* пробирочным методом серологической реакции Райта исследованы биологически активные вещества: сангвинарин, хелеритрин, берберин гидрохлорид; эфирные масла и ароматизированные воды эвкалипта, шалфея и лаванды.

От каждой пробы приготовлены образцы со следующими разбавлениями: 1:1, 1:5, 1:10, 1:25, 1:50, 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 и одна пробирка с неразбавленной пробой. Для разбавления использовали деионизированную дистиллированную воду. Конечный объем суспензии в каждой пробирке составлял 2 мл.

Заранее приготовленная суспензия чистой культуры антибиотикорезистентных штамов с 0.5 стандартом Мак-Фарландской мутности объемом 100 мкл добавлена ко всем образцам проб. Пробирки инкубировали в течение 24 часов при температуре 37°C в термостате.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, все антибиотикорезистентные штаммы оказались восприимчивы к антибактериальному воздействию фитопрепаратов, но только в неразведенном и разведенном 1:1 виде.

Таблица 1. Показатели антибиотикочувствительности микроорганизмов

Антибиотики	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Ceftazidime	100%	50%	0%	0%
Ceftriaxone	100%	50%	0%	0%
Cefepime	100%	60%	0%	0%
Piperacilin/Tazobactam	100%	50%	0%	50%
Aztreonam	100%	60%	0%	30%
Augmentin	0%	0%	0%	0%
Penicilin	100%	25%	0%	0%
Oxacilin	100%	70%	0%	0%
Ciprofloxacin	100%	100%	0%	30%
Colistin	100%	100%	100%	100%
Imipenem	100%	100%	100%	100%
Meropenem	100%	100%	50%	30%
Gentamicin	100%	50%	30%	30%
Amikacin	100%	100%	30%	0%
Ampicilin/Sulbactam	100%	50%	0%	0%
Azithitromycin	100%	60%	0%	100%
Cotrimoxazole	100%	100%	0%	0%
Chloranphenicol	100%	100%	0%	100%
Fosfomycin	100%	100%	0%	100%
Doxycycline	100%	100%	0%	0%
Piperacillin	100%	100%	0%	0%
Vancomycin	100%	100%	0%	0%

примечание: 100% – максимальная чувствительность штамма микроорганизма к антибиотику

Таблица 2. Показатели чувствительности микроорганизмов к фитопрепаратам

Фитопрепараты	Чистая культура микробов			
	<i>E. coli</i>	<i>Acinetobacter spp</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Сангвинарин				
Неразбавленный	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%
Хелеритрин				
Неразбавленный	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%
Берберина гидрохлорид				
Неразбавленный	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%
Эфирное масло эвкалипта				
Неразбавленное	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%

Эфирное масло шалфея				
Неразбавленное	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%
Эфирное масло лаванды				
Неразбавленное	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%

Ароматизированная вода эвкалипта				
Неразбавленная	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%
Ароматизированная вода шалфея				
Неразбавленная	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%

Ароматизированная вода лаванды				
Неразбавленная	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:1	100%	100%	100%	100%
Раз. 1:5	70%	70%	70%	70%
Раз. 1:10	30%	30%	30%	30%
Раз. 1:25	20%	20%	20%	20%
Раз. 1:50	10%	10%	10%	10%
Раз. 1:100	5%	5%	5%	5%
Раз. 1:200	2%	2%	2%	2%
Раз. 1:400	1%	1%	1%	1%
Раз.1:800	0%	0%	0%	0%

примечание: 100% – максимальная чувствительность штамма микроорганизма к образу (гибель штамма)

Для проверки стерильности, т.е. удостоверения в том, что под действием ФП рост микробов не происходит, из неразбавленных и разбавленных 1:1 пробирок посеяли материал на агаре MacConkey. После 24-часовой инкубации чашки оказались стерильными. Дополнительно из стерильных чашек петри приготовили мазки и покрасили методом грамма, где грам-негативные бактерии также не выявлены.

Полученные данные свидетельствуют, что антибиотокорезистентные бактерии не выросли только в неразбавленных и разбавленных 1:1 пробирках. В пробирках с разбавлением 1:5 наблюдалось небольшое помутнение и рост, а в остальных - интенсивный рост.

Таки образом, следует заключить, что изученные ФП обладают достаточно выраженным противомикробным действием по сравнению с антибиотиками.

Заключение.

Впервые проведено сравнительное исследование антибактериального действия некоторых индивидуальных и суммарных фитоэкстракционных препаратов на антибиотикорезистентные штаммы возбудителей нозокомиальных инфекций: *Acinetobacter spp*, *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumonia*.

Исследуемые растительные ФП проявляют более высокую антибактериальную активность на антибиотикорезистентные штаммы-микроорганизмов, чем антибиотики. Выявленная нами антибактериальная активность требует дальнейшего углубленного и детального исследования с использованием более широкого спектра штаммов микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркелова Н.Н., Хотько Н.И., Смолькова Ю.Е. Терапия карбапенемами как селективный фактор колонизации карбапенем резистентными микроорганизмами биотопов больных, находящихся на лечении в отделении реанимации. Медико-фармакологические ресурсы и здоровый образ жизни как средства повышения

качества и продолжительности жизни человека. LXIX Междунар. науч.-практ. конф., Лондон: International Academy of Science and Higher Education 2013; 43–46.
2. Маркелова Н.Н., Семенова Е.Ф. Микробиологический мониторинг *Pseudomonas aeruginosa* в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Материалы 78-й итоговой студ.науч.-практ.конф. с междунар. участием, посвящ. 95-летию со дня рождения проф. Ю.М. Лубенского. Красноярск, Тип. Крас ГМУ, Версо: 2014; 391–393.
3. Ткаченко К.Г. Эфиромасличные растения семейств *Ariaceae*, *Asteraceae* и *Lamiaceae* на северо-западе России (биологические особенности, состав и перспективы использования эфирных масел). Автореф. дис... д-ра биол. наук. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ»: 2013; 40.
4. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа 2012; 384.
5. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Герасимова Р.Н. и др. О сравнительной оценке микробиологической активности фитопрепаратов из некоторых видов растений рода *Hedysarum* (сем. *Fabaceae*). Вестник РАЕН (ЗСО) 2009; 57–60.
6. Breakpoint tables for interpretation of MIC and zone diameters Version 4.0, valid from, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): 2014.
7. Brooke J.S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews* 2012; 25(1): 2–41.
8. Fabio A., Cermelli C., Fabio G., Nicoletti P., Quaglio P. Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganisms responsible for respiratory infections. *Phytotherapy* 2007; 21: 374–377.
9. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement, M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2013.
10. Reichling J., Schnitzler P., Suschke U., Saller R. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties an overview. *Forschende Komplementärmedizin [Research in Complementary Medicine]* 2009; 16: 79–90.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL EFFECT OF PHYTOANTIBIOTICS AND ANTIBIOTICS

Akhvlediani L., Koiava T., Lomtadze L., Joxadze M., Mxsiladze L., Berashvili D., Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The objective of this study was to determine the antibacterial activity of individual medicines and containing sum of the phyto-extracts against the bacteria causing nosocomial infections in compare to antibiotics.

In the investigation were involved four strains of gram-negative bacteria *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter spp.* Each object was investigated on antibiotic resistance using Kirby-Bauer diffusion method on 22 types of antibiotics. The objects of the study were: Sanguinarine, Chelerythrine and Berberine hydrochloride (of lab quality); essential oils and aromatic waters of Eucalyptus, Salvia and Lavanda. For determination their antibacterial activity was used Raits serological dilution method with adaptation.

The results show that the antibiotic resistant bacteria did not rise in non-diluted and 1:1 diluted test-tubes. In 1:5 diluted test-tubes was observed a little turbidity and growth, as for in other test-tubes – intensive growth. The investigated phyto-medicines show the higher antibacterial activity than the antibiotics.

Keywords: nosocomial infections, phyto-extracted medicines, antibacterial activity.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ФИТОПРЕПАРАТОВ И АНТИБИОТИКОВ

Ахвледиани Л.Т., Коиava Т.Н., Ломтадзе Л.Б., Джохадзе М.С., Мсхиладзе Л.В., Берашвили Д.Т., Бакуридзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение антибактериальных эффектов фитопрепаратов и антибиотиков на бактерии, вызывающие нозокомиальные инфекции.

В исследований включены четыре образца условно патогенных грам-отрицательных бактерий *Escherichia*

coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp* Все образцы исследованы на антибиотикорезистентность. Определение чувствительности к антибиотикам проводилось диск-диффузионным методом Kirby-Bauer на 22 вида антибиотиков. Объектами исследования служили индивидуальные биологически активные вещества - сангвинарин, хелеритрин и берберин гидрохлорид (квалификации “ХЧ”); эфирные масла и ароматизированные воды эвкалипта, шалфея и лаванды. С целью изучения антибактериального действия вышеуказанных образцов использован пробирочный метод серологической реакции Райта с небольшим адаптированием и последовательным разбавлением.

Полученные данные свидетельствуют, что антибиотокорезистентные бактерии не выростали только в неразбавленных и разбавленных 1:1 пробирках. В пробирках с разбавлением 1:5 наблюдалось небольшое помутнение и рост, а в остальных - интенсивный рост. Исследуемые растительные фитопрепараты проявляют более высокую антибактериальную активность на антибиотикорезистентные штаммы-микрорганизмов, чем антибиотики.

რეზიუმე

ფიტოპრეპარატების და ანტიბიოტიკების ანტიბაქტერიული ეფექტის შედარებითი ანალიზი

ლ. ახვლედიანი, თ. ქოიავა, ლ. ლომთაძე, მ. ჯოხაძე, ლ. მსხილაძე, დ. ბერაშვილი, ა. ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინდივიდუური და ჯამური ფიტოექსტრაქციული პრეპარატების ანტიბაქტერიული მოქმედების შეფასება ნოზოკომური ინფექციების გამომწვევი ბაქტერიების მიმართ, ანტიბიოტიკებთან შედარებით.

კვლევაში ჩართული იყო გრამ-უარყოფითი პათოგენური ბაქტერიების ოთხი შტამი: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.* თითოეული ნიმუში შემოწმდა ანტიბიოტიკორეზისტენტობაზე Kirby-Bauer-ის დიფუზური მეთოდით 22 დასახელების ანტიბიოტიკზე. კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა ინდივიდუური ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები – სანგვინარინი, ხელერითრინი და ბერბერინის ჰიდროქლორიდი (ხარისხი “ქიმიურად სუფთა”), ევკალიპტის, სალბის და ლავანდას ეთერზეთები და მათი არომატული წყლები. აღნიშნული ნიმუშების ანტიბაქტერიული მოქმედების შესწავლის მიზნით გამოყენებული იყო რაიტის სეროლოგიური რეაქციის სინჯარული მეთოდი, მცირედი ადაპტაციით და შემდგომი განზავებით.

კვლევის შედეგად ავტორებმა დაადგინეს, რომ ანტიბიოტიკორეზისტენტული ბაქტერიები არ იზარდება განუზავებელ და 1:1 განზავებულ სინჯარებში, 1:5 განზავებით სინჯარაში შეინიშნებოდა მცირეოდენი შემღვრევა და ზრდა,

ხოლო დანარჩენ სინჯარებში - ინტენსიური ზრდა. საკვლევი ფიტოპრეპარატები ავლენენ ანტიბიოტიკებთან შედარებით უფრო მაღალ ანტიბაქტერიულ აქტიურობას მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკორეზისტენტული შტამების მიმართ.

PREDICTING OF RISKS OF GROUNDWATER AND SURFACE WATER POLLUTION WITH DIFFERENT CLASSES OF HERBICIDES IN SOIL IN EASTERN EUROPE CLIMATE CONDITIONS

Korshun M., Dema O., Kucherenko O., Korshun O., Garkavyi S., Pelio I., Antonenko A., Velikaia N.

O.O. Bogomolets national medical university, Department of Municipal Hygiene and Human Ecology with Hygiene of Children and Adolescents Section, Hygiene and Ecology Department, Kyiv, Ukraine

Water pollution is a major cause of global concern as it leads to onset of numerous fatal diseases which is responsible for the death of over 14,000 people everyday [2,3]. According to a report, published in 1990 from the Environment Protection Agency (EPA), >50% of the water pollution of streams and rivers occur due to leaching and mixing of chemicals from the agriculture practices [1,5]. Pesticides enter surface and ground water primarily as runoff from crops and are most prevalent in agricultural areas.

But in coming years humanity will not abandon the use of because they have been widely used throughout the world to increase crop yield. One of such widely used pesticides is herbicides, which are on the first place according to the rates of application [7].

In connection with the stated purpose of our study was a comparative hygienic evaluation of the risk of contamination with herbicides of the most promising chemical classes of groundwater and surface water sources.

Material and methods. The next widely used and perspective chemical classes of herbicides have been studied: sulfonyleureas with triazine heterocycle (tritosulfuron, prosulfuron, metsulfuron-methyl, triasulfuron, tribenuron-methyl) and pyrimidine heterocycle (rimsulfuron, nicosulfuron, chlorimuron-ethyl, foramsulfuron), imidazolinones (imazapyr, imazethapyr, imazamox), pirimidinilcarboxil compounds (bispyribac sodium), semicarbazones (diflufenzopyr).

Field hygienic experiments for studying of the residues dynamics of studied herbicides in agrocenosis objects were made by us in different types of soils: chernozem, sod-podzolic, podzolized forest. Then the half-life periods (DT_{50}) of the substances in the soil were calculated [11–13,16].

Prediction of the possibilities and migration risk assessment study of herbicides in groundwater and surface water in the soil and climatic conditions of Eastern Europe carried out on three parameters: organic carbon sorption constant (K_{oc}), the index of potential leaching (GUS – Groundwater Ubiquity Score) and the potential contamination of groundwater and river water (LEACH).

In assessing the migration capacity according to K_{oc} index the International Classification SSLRC was used/ In it all substances are divided into 5 classes: I – very mobile (K_{oc} less than 15 ml/g), II – mobile (15-74 mL/g), III – moderately mobile (75-499 ml/g), IV – small cell (500-4000 ml/g), V – not mobile (4000 ml/g) [9].

The index of the potential contamination of groundwater and river water LEACH was calculated by the formula [4]:

$$LEACH_{mod.} = \frac{S_w \times DT_{50}^{field}}{K_o}$$

where S_w – solubility in water, mg/l;

DT_{50}^{field} – half-life period of the substance in soil in field conditions, days;

K_{oc} – organic carbon sorption constant.

If the $LEACH > 2,0$ – the risk of pollution is high (1 class), 1,1–2,0 – moderate (2 class) and 0,0–1,0 – low (3 class) [4].

Results and discussion. Sorption-desorption equilibrium in the system of pesticide-soil is one of the factors that determine the speed and intensity of detoxification and migration of herbicides. The test substances are relatively weakly adsorbed by soil (Table).

Table. Stability and mobility of studied herbicides in soil

Herbicide class	Active ingredient	DT ₅₀ ¹ , days		K _{oc} , mg/g		S ₁₅ , mg/l	GUS ¹		GUS ²		LEACH ¹		
		M	X _{max}	M	X _{min}		Value	M/X _{max}	Value	Class	M	X _{max}	Class
Sulfonilureas with triazine heterocycle	Tritosulfurone	10,8	11,7	7,5	4,0	78,3	3,23	3,63	II/II	4,42	I	113	229
	Prosulfurone	12,5	14,8	14,2	3,9	4000	3,12	3,99	II/II	5,11	I	3521	15179
	Metsulfurone-methyl	13,7	15,5	12,0	4,0	2790	3,32	4,04	II/I	3,99	II	3185	10811
	Triasulfurone	7,1	8,2	12,8	7,0	815	2,46	2,88	III/III	5,12	I	452	955
Sulfonilureas with pyrimidine heterocycle	Tribenuron-methyl	8,6	10,1	35	8,3	2040	2,30	3,09	III/II	2,88	III	501	2482
	Rimsulfurone	10,3	13,7	47	18,9	7300	2,33	3,10	III/II	3,23	II	1600	5292
	Nicosulfurone	10,1	11,5	21	7,9	7500	2,69	3,29	III/II	3,25	II	3607	10918
	Chlorimuron-ethyl	11,6	15,5	106	106	1200	2,10	2,35	III/III	3,16	II	131	175
Imidazolines	Imazapyr	28,6	33,7	125	17,9	9740	2,77	4,20	III/I	1,98	IV	2229	18337
	Imazamox	19,7	22,9	67	2,0	4413	2,81	5,03	III/I	4,01	I	1298	50529
	Imazetapyr	9,5	10,1	52	20	1400	2,23	2,71	III/III	6,19	I	256	707
Pirimidi-carboxilic compounds	Bispirbac sodium	21,1	26,3	302	143	64000	2,01	2,62	III/III	1,68	IV	4472	11770
	Semicarbazones	3,4	4,4	87	18	5850	1,10	1,77	IV/IV	2,36	III	229	1430

notes: ¹ – results of own experiments; ² – literature data [16]; M – arithmetic mean; X_{max} – maximal value; X_{min} – minimal value

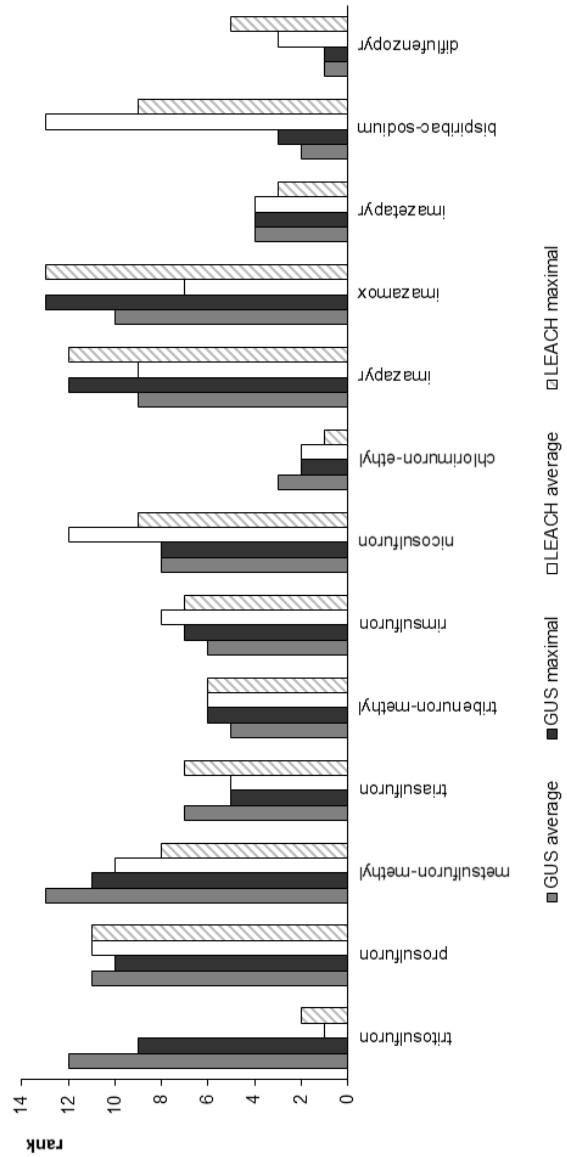


Fig. Ranks of studied herbicides according to the values of leaching indices in the soil and climatic conditions of South Europe

According to the value of K_{oc} triazine heterocyclic sulfonylureas belong to a very mobile (1 class), pyrimidine heterocyclic sulfonylureas rimsulfuron and nicosulfuron and imidazolinones imazethapyr and imazamox – to mobile (2 class), other herbicides – to moderately mobile (3 class) substances.

At the same time, prediction of groundwater contamination according to only K_{oc} index is not a definitive, since the potential danger increases with long-term persistence of substance in the soil and its high solubility in water. Therefore, the assessment of groundwater pollution probability with studied herbicides in soil and climatic conditions of Eastern Europe was conducted by GUS [15] and LEACH indices (Table).

Results obtained by us concerning the groundwater pollution probability with studied herbicides, or coincide with the assessment of other specialists (metsulfuron-methyl, tribenuron-methyl, rimsulfuron, nicosulfuron, imazamox), or show less danger of groundwater contamination in the soil and climatic conditions of Eastern Europe (tritosulfuron, prosulfuron, triasulfuron, chlorimuron-ethyl, imazethapyr, diflufenzopyr) (Table).

The generalization of the results of our researches and the information given in [2,3,14] showed that the highest GUS index in the soil and climatic conditions of South Europe is inherent to triazine heterocyclic sulfonylureas and imidazolinones. Less chance of getting into the groundwater belongs to pyrimidin heterocyclic sulfonylureas, chloroacetanilides, oxazoles, thien carbazole-methyl, bispyribac sodium, mesotrione. However, significant differences between the average GUS values for individual chemical classes of herbicides have not been identified ($p > 0,05$) (sulfonylureas with triazine heterocycle – $2,82 \pm 0,17$; pyrimidine heterocycle – $2,48 \pm 0,16$; imidazolinones – $2,60 \pm 0,19$; chloroacetanilides – $2,46 \pm 0,19$; oxazoles – $2,10 \pm 0,30$).

Assessing the potential leaching according to LEACH index revealed that all investigated herbicides have a high risk of run-off into groundwater and surface water, which coincides with the results obtained in [2] with respect to other chemical classes of herbicides. This is due primarily to the high solubility of the test substances in the water, and with low values of organic carbon sorption constants (Table).

Ranking the studied herbicides according to the values of leaching indices in the soil and climatic conditions of Eastern Europe (from minimum to maximum) found that for most substances the ranks on the values of GUS and LEACH are very close, and sometimes even the same (in the case of prosulfuron, imazapyr, imazethapyr on average values, tribenuron-methyl, rimsulfuron, imazapyr, imazamox – for maximum values) (Fig.). Exceptions are tritosulfuron, which is at the average and maximum values of GUS 12 and 9 ranking places respectively, and on the values of LEACH – on 1 and 2 places, respectively, and

bispyribac sodium, located at the average and maximum values of GUS on the 2 and 3 rank places, respectively, and at values LEACH – on 13 and 9 places, respectively. This is due to water soluble of both substances, that for tritosulfuron ($78,3 \text{ mg/l}$) on 1-2 orders of magnitude lower, than for bispyribac sodium (64000 mg/l – 1-2 orders of magnitude higher compared to other studied herbicides (Table).

The above discussion shows the imperfection of all used in the study methods of danger of groundwater pollution forecasting. In addition, both above calculated indices characterize only the potential of penetration of the investigated herbicides into groundwater, but do not allow us to estimate the risk to human health. Therefore, for a more reasonable prediction we the need for additional approaches that have been developed and tested with our participation [2,3,10,15].

Conclusions.

1. In Ukraine, according to GUS index, especially under extreme conditions (maximum persistence, minimum sorption), there is a high probability of leaching into ground water of studied herbicides. According to LEACH index all investigated herbicides have a high risk of run-off into groundwater and surface water.
2. Ranking the studied herbicides according to the values of leaching indices in the soil and climatic conditions of Eastern Europe (from minimum to maximum) found that for most substances the ranks on the values of GUS and LEACH are very close, and sometimes even the same (in the case of prosulfuron, imazapyr, imazethapyr on average values, tribenuron-methyl, rimsulfuron, imazapyr, imazamox – for maximum values).
3. The soil and climatic conditions of Eastern Europe as the greatest danger of soil and groundwater pollutants are imazapyr, imazamox, metsulfuron-methyl and prosulfuron due to the high mobility (the GUS index) and moderate stability (at DT_{50}) in the soil; the application of preparations based on them in the areas with a high standing of ground waters and the close proximity of surface water bodies should be limited. Preference should be given to herbicides with the lowest risk of contamination of soil and groundwater – diflufenzopyr, which has a low stability and low mobility, as well as imazethapyr and triasulfuron with low stability and moderate mobility.

REFERENCE

1. Agrawa A., Pandey R.S., Sharma B. Water pollution with special reference to pesticide contamination in India. Journal of water resource and protection 2010; 2: 432–448.
2. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M. Comparative hygienic evaluation and prediction of hazard to human health of groundwater contamination by herbicides of the most common chemical classes. International scientific periodical journal “The unity of science” Vienna, Austria 2015; 141–144.

3. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M. Prediction of pesticide risks to human health by drinking water extracted from underground sources. *Georgian Medical News*. – Tbilisi – NewYork 2015; 7-8 (244-245): 99–106.
4. Claudia A. Spadotto Screening method for assessing pesticide leaching potential. *Pesticidas: R. Ecotoxicol. Curitiba*: 2002; 12: 69-78.
5. Cook J.L., Baumann P., Jackman J.A. et al. Pesticides characteristics that affect water quality. *Texas A&M University*: 2000; 27.
6. Daniel P.H.: Investing in Tomorrow's Liquid Gold. – 19 April 2006. – [Electronic source]. Electronic data. – Mode of access: – <http://finance.yahoo.com/columnist/article/trenddesk/pp3748>. – Title from screen.
7. EU – Pesticides database [Electronic source]: Maximum Residue Levels. – Electronic data. – Mode of access: http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/index_en.htm. – Title from screen. Date of access 28/09/16.
8. PPDB: Pesticide Properties Data Base [Electronic resource]. – Mode of access: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>. – Date of access: 28/09/16.
9. SSLRC classification: Classification of mobility. Soil Survey and land research centre. Cranfield University, UK.
10. Антоненко А.Н., Вавриневич Е.П., Коршун М.М., Омельчук С.Т. Сравнительная оценка риска загрязнения грунтовых вод фунгицидами разных классов и прогноз опасности для человека при употреблении контаминированной воды. *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. Минск*: 2015; Вып. 25, Т. 2: 176-181.
11. Дема О.В. Еколого-гігієнічна оцінка поведінки імазетапіру в об'єктах агроценозу. *Гігієна населених місць. Київ*: 2013; Вип. 61: 138–146.
12. Коршун М.М., Бардов В.Г., Коршун О.М., Антоненко А.М. Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка сульфонілсечовинних гербіцидів з піримідиновим гетероциклом. *Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця* 2010; 4 (31): 75–85.
13. Коршун М.М., Бардов В.Г., Коршун О.М., Карпенко В.В. Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка сульфонілсечовинних гербіцидів з триазиним гетероциклом (огляд літератури та результати власних досліджень). *Довкілля та здоров'я*. 2010; 4(55): 54–63.
14. Коршун М.М., Дема Е.В., Кучеренко Е.С., Рудая Т.В., Коршун О.М., Горбачевский Р.В., Пельо И.М., Антоненко А.Н. Оценка загрязнения почвы гербицидами разных классов в почвенно-климатических условиях Украины. *Georgian Medical News* 2016; 7–8 (256-257): 92–974.
15. Коршун М.М., Руда Т.В., Дема О.В. Гігієнічна оцінка небезпечності для здоров'я населення забруднення грунтових вод стробілуриновими фунгіцидами. *Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 90–94.*
16. Кучеренко О.С. Гігієнічна оцінка поведінки сучасних пестицидів, що застосовуються при вирощуванні рису в Україні. *Гігієна населених місць. Київ*: 2008; Вип. 51: 132–140.

SUMMARY

PREDICTING OF RISKS OF GROUNDWATER AND SURFACE WATER POLLUTION WITH DIFFERENT CLASSES OF HERBICIDES IN SOIL IN EASTERN EUROPE CLIMATE CONDITIONS

Korshun M., Dema O., Kucherenko O., Korshun O., Garkavyi S., Pelio I., Antonenko A., Velikaia N.

O.O. Bogomolets national medical university, Department of municipal hygiene and human ecology with hygiene of children and adolescents section, Hygiene and ecology department Kyiv, Ukraine

Application of pesticides in modern agriculture is a powerful permanent risk factor for public health and the natural environment. The aim of the study was a comparative hygienic assessment of the danger of contamination of ground and surface water sources with most widely used herbicides of different chemical classes (sulfonylureas, imidazolinones, pirimidinilkarboксилловye compounds semicarbazones). Field hygienic experiments for studying of the residues dynamics of studied herbicides concentration in agrocenosis objects were made by us in different types of soils: chernozem, sod-podzolic, podzolized forest. Then the half-life periods (DT_{50}) of the substances in the soil were calculated. It was found that according to GUS index there is a high probability of leaching into groundwater of sulfonylureas and imidazolinones; according to LEACH index all investigated substances have a high risk of run-off into groundwater and surface water.

Keywords: herbicides, soil, groundwater, surface water, stability, migration ability.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОДЗЕМНЫХ И ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОД ГЕРБИЦИДАМИ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ В ПОЧВЕННО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ

Коршун М.М., Дема Е.В., Кучеренко Е.С., Коршун О.М., Гаркавий С.И., Пельо И.М., Антоненко А.Н., Великая Н.В.

Национальный медицинский университета им. О.О. Богомольца, кафедра коммунальной гигиены и экологии человека с секцией гигиены детей и подростков, кафедра гигиены и экологии, Киев, Украина

Применение пестицидов в современном сельском хозяйстве является мощным постоянно действующим фактором риска для здоровья населения и природной

окружающей среды. Целью исследования явилась сравнительная гигиеническая оценка опасности загрязнения подземных и поверхностных источников водоснабжения наиболее широко используемыми гербицидами различных химических классов (сульфонилмочевины, имидазолиноны, пиримидинилкарбокисловые соединения, семикарбазоны). Натурные гигиенические исследования по изучению динамики концентрации

исследуемых гербицидов в объектах агроценоза проведены на различных типах почв - чернозем, дерново-оподзоленная и лесная оподзоленная. Установлено, что по показателю GUS существует высокая вероятность вымывания в грунтовые воды сульфониломочевин и имидазолинонов; по показателю LEACH всем исследуемым веществам присущ высокий риск вымывания в грунтовые и поверхностные воды.

რეზიუმე

მიწისქვეშა და ზედაპირული წყლების სხვადასხვა კლასის ჰერბიციდებით დაბინძურების რისკის პროგნოზირება

მ. კორშუნი, ე. დემა, ე. კუნერენკო, ო. კორშუნი, ს. გარკავი, ი. პელიო, ა. ანტონენკო, ნ. ველიკაია

ო. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ადამიანის კომუნალური ჰიგიენის და ეკოლოგიის კათედრა ბაეშეთა
და მოზარდთა ჰიგიენის სექციით, ჰიგიენის და ეკოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

თანამედროვე სოფლის მეურნეობაში პესტიციდების გამოყენება მუდმივი რისკ-ფაქტორია მოსახლეობის ჯანმრთელობისა და ბუნებრივი გარემოსთვის.

კლევის მიზანს წარმოადგენდა მიწისქვეშა და ზედაპირული წყლის მომხარაგებელი წყაროების სხვადასხვა ქიმიური კლასის ფართოდ გამოყენებადი ჰერბიციდებით (სულფონილშარდოვანა, იმიდაზოლინონები, პირიმიდინილკარბოქსილური შენაერთები, სემიკარბაზონები) დაბინძურების საფრთხის შედარებითი ჰიგიენური შეფასება. აგ-

როცენოზის ობიექტებში გამოსაკვლევი ჰერბიციდების კონცენტრაციის დინამიკის შესასწავლად ნატიური ჰიგიენური კვლევები ჩატარებულია სხვადასხვა ნიადაგში: შავმიწა, სოდ-დანაცრილი და ტყის-დანაცრილ ნიადაგებში. დადგენილია, რომ GUS-მაჩვენებლის მიხედვით არსებობს სულფონილშარდოვანას და იმიდაზოლინონების გრუნტის წყლებში ჩარეცხვის, LEACH მაჩვენებლების მიხედვით კი - ყველა შესწავლილი ნივთიერების გრუნტის და ზედაპირული წყლებში ჩარეცხვის დიდი ალბათობა.

ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕОНАТОЛОГИИ В РЕЗИДЕНТУРЕ

Клименко Т.М., Сердцева О.А., Сандуляк Т.В., Закревский А.Н., Карапетян О.Ю.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
кафедра неонатологии, Харьков, Украина*

За последние годы неонатология превратилась в высокотехнологичную и быстро прогрессирующую специальность. Обеспечение высоких стандартов помощи пациентам и научных исследований в неонатологии путем непрерывного обучения является чрезвычайно важной задачей последипломного образования [1,3,7]. Особенность подготовки неонатологов заключается в том, что после завершения додипломного периода обучения врач не имеет права осуществлять профессиональную деятельность до прохождения обязательной первичной специализации в интернатуре и только затем – врачебную резидентуру. По официальному

определению «врачебная резидентура является формой специализации врачей-специалистов по определенным врачебным специальностям исключительно на соответствующих клинических кафедрах для получения квалификации врача-специалиста в соответствии с перечнем врачебных специальностей ...» [1,3]. Обучение в резидентуре по специальности «неонатология» врач должен проходить по программе с последующим получением соответствующего документа. Срок обучения – 2 года. Обязательное условие поступления в резидентуру – законченное обучение в интернатуре по педиатрии.

Цель обучения в резидентуре – это возможность компетентного предоставления неонатологами высококвалифицированной и высокоспециализированной медицинской помощи новорожденным детям в специализированных отделениях медицинских учреждений третьего уровня [1], которая должна включать рутинное использование современных специализированных диагностических и терапевтических методов с учетом реальных условий рабочего места и кадрового обеспечения, конкретного учреждения, оказывающего медицинскую помощь матерям и новорожденным [4,5].

Программа подготовки врача-неонатолога во врачебной резидентуре должна способствовать:

- установлению четко определенных стандартов знаний и навыков, необходимых в неонатологической практике в учреждениях перинатальной помощи третьего уровня и приравненных к ним медицинских учреждениях высокоспециализированной мультидисциплинарной помощи новорожденным;
- гармонизации обучения по неонатологии с подготовкой специалистов в европейских странах;
- вхождению в Европейское медицинское пространство и развитию сети специалистов по неонатологии;
- увеличению вклада в международный научный прогресс в области неонатологии.

В план обучения в резидентуре, предложенный кафедрой неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО), входят разделы по основной специальности, смежные клинические дисциплины и дополнительные программы. Разделами по основной специальности для обучения врача-резидента являются: «Организация деятельности лечебно-профилактического учреждения и медицинской помощи новорожденным», «Физиология пери- и неонатального периодов. Основы перинатальной медицины», «Физиологический уход и грудное вскармливание новорожденного ребенка», «Патология пери- и неонатального периодов», «Инфекции пери- и неонатального периодов», «Выхаживание и интенсивная терапия детей, рожденных преждевременно», «Неотложные состояния и интенсивная терапия новорожденных», «Особенности фармакотерапии у новорожденных», «Этико-правовые и деонтологические требования в профессиональной деятельности врача-неонатолога», «Эффективное консультирование семьи и обучение родителей методам выхаживания и развивающего ухода». Каждый раздел включает знания, умения и перечень практических навыков, которые могут быть общими или специфическими. В программу каждого раздела включены актуальные проблемы неонатологии, которые находят свое отражение в лекционном материале. На семинарных и практических занятиях обсуждаются новейшие мировые тенденции в диагностике и лечении новорожденных, а также науч-

ные достижения кафедры неонатологии. Большинство практических занятий построены как клинические разборы, где слушатели отрабатывают алгоритмы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения нозологических форм заболеваний новорожденных конкретных больных.

Важнейшим направлением в обучении врача-резидента по специальности «Неонатология» является интегративный подход к повышению качества последипломного образования врачей с обеспечением качественного уровня преподавания. Поэтому на кафедре неонатологии ХМАПО большое внимание уделяется инновационным методикам обучения: лекции и семинары с помощью мультимедийной презентации, семинары-тренинги, семинары-дискуссии, семинары-конференции, семинары-коллоквиумы. Большинство практических занятий проводятся в симуляционном центре кафедры неонатологии, созданном в 2006 г, с использованием манекенов, муляжей, анатомических моделей для выработки практических навыков с применением видеоматериалов для визуализации ошибок. Приближение занятий к реальной практике, контроль усвоения материала и анализ ошибок по стандартам выполнения процедуры помогают качественно овладеть методиками выполнения манипуляций, которыми должен обладать специалист-неонатолог [2].

Контроль и проверка результатов обучения являются обязательными компонентами и проводятся на всех этапах обучения. Целью проверки результатов обучения является определение уровня усвоения знаний. Для каждого занятия предложена базовая, тематическая и заключительная интерактивная проверка уровня знаний. Из всех вариантов проверки уровня знаний, следует выделить тестовый контроль, который имеет ряд преимуществ перед традиционными методами: помогает рационально использовать учебное время, охватить большой объем материала, быстро наладить обратную связь со слушателями, определить результаты усвоения материала. Тестирование слушателей обеспечивает одновременную проверку знаний и формирует у всей группы мотивацию к подготовке к каждому занятию.

К смежным дисциплинам и дополнительным программам, которые входят в обязательную программу обучения в резидентуре по специальности «неонатология» должны быть включены акушерство и гинекология, детская неврология, детская хирургия, генетика, эпидемиология, медицинская психология, клиническая иммунология, детский туберкулез, медицинская информатика, медицинская статистика, маркетинг и менеджмент в здравоохранении, вопросы радиационной медицины и неотложных состояний. Кроме того, должны проводиться элективные курсы, направление которых слушатели выбирают сами.

Обучение в резидентуре по специальности «неонатология» предполагает не только усвоение теоретического материала, но и качественное овладение навыками в такой степени, которую возможно получить только в условиях академической клиники с современным диагностическим оборудованием и современными методами лечения [5,6].

Учитывая вышеперечисленные требования, клинической базой кафедры неонатологии ХМАПО является Харьковский городской перинатальный центр (ХГПЦ), который имеет два стационара – акушерский (на 160 коек для беременных, рожениц и родильниц, 80 неонатологических коек для интенсивного ведения новорожденных в роддоме и отделения совместного пребывания матери и ребенка) и неонатологический стационар на 140 коек, из них 12 коек принадлежат региональному отделению интенсивной терапии новорожденных. В структуре ХГПЦ находятся современная клиническая, биохимическая, иммунологическая и бактериологическая лаборатории, рентгенологический и физиотерапевтический кабинеты, отделения функциональной диагностики и УЗИ, центры диагностики и лечения ретинопатии недоношенных и нарушения слуха, психологической поддержки семьи и грудного вскармливания. В работе перинатального центра и на занятиях используются современные инструментальные и аппаратные методы диагностики: ультразвуковое исследование внутренних органов с доплерометрией мозгового, кардиального, мезентериального и почечного кровообращения, эхокардиография, нейросонография, эластография печени, видео-ЭЭГ мониторинг, определение прокальцитонина и С-реактивного белка, иммунологическая диагностика внутриутробных инфекций (ИФА и ПЦР), бактериологическое исследование с идентификацией патогенной микрофлоры, мониторинг бактериологических исследований WHONET 5,2 и BacLink-2. Лаборатории центра оснащены современными анализаторами и проводят исследования всех необходимых клинических и биохимических параметров. В ХГПЦ внедрены все методики респираторной терапии с использованием современных аппаратов ИВЛ, включая неинвазивный СРАР и высокочастотную вентиляцию легких, заместительное введение сурфактанта преждевременно рожденным детям.

Каждый обучающийся в резидентуре должен разработать план-содержание подготовки (в электронном и печатном виде), содержащий отчет о прогрессе в получении знаний и навыков в виде оценочной таблицы. Этот документ заполняется резидентом-неонатологом и его руководителем и подтверждает достижение соответствующего уровня подготовки врача-резидента в конце каждого года. План подготовки содержит следующие разделы:

- подтверждение выполнения ключевых разделов программы по неонатологии, приобретения опыта в других

разделах (детская неврология, оценка развития и состояния плода, оказание помощи детям с неонатальным хирургическим состоянием);

- обоснованные примеры по каждому ключевому учебному разделу, основанные хотя бы на одном клиническом случае, в объеме не более 2 страниц стандартного формата А4, обсужденные на семинарских занятиях и оцененные преподавателем.

- подтверждение участия в трех региональных/национальных/международных академических встречах, конференциях или семинарах ежегодно с описанием соответствующих учебных компонентов;

- подтверждение участия в профессиональных образовательных мероприятиях, организованных на местном уровне;

- копии выписок и научных публикаций в течение периода обучения;

- сертификаты окончания курсов, заявленных в оценочной форме.

Выводы.

1. Обучение врачей в резидентуре по неонатологии является ключевой позицией в подготовке кадров для обеспечения высоких стандартов помощи новорожденным и научных исследований в области неонатологии и интеграции в Европейское медицинское сообщество.

2. Для подготовки резидента по неонатологии необходимо:

1) обучение в интернатуре по педиатрии (2-3 года);

2) обучение на кафедре неонатологии с использованием современных интенсивных методов обучения: аудио- и видеолекции, система интерактивного контроля знаний, симуляционные технологии, методики «стандартизированного пациента», удаленного консультирования, телемедицинских консультаций;

3) прохождение практической подготовки на клинической базе, оснащенной современным диагностическим оборудованием и лечебными технологиями в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи в лечебных учреждениях III уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Принципи розробки освітнього стандарту підготовки фахівців в лікарській резидентурі (на прикладі спеціальності «Неонатологія»). Методичні рекомендації. Київ: 2015; 47.

2. Клименко Т.М., Сандуляк Т.В., Сердцева Е.А. Совершенствование модели «специалист» для перинатальных центров на кафедре неонатологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования. Проблемы непрерывной медицинской освіти та науки 2013; 4: 30–34.

3. AOA Basic Documents for Postdoctoral Training, Effective 7/1/2014. URL:<http://www.midwestern.edu/Documents/OPTI/aoa-basic-document-for-postdoctoral->

training-effective-7-14[1].pdf.

4. ANZCA 2014 CPD Program Handbook – December: электронный доступ: <http://www.anzca.edu.au/fellow/continuing-professional-developmens.pdf>.

5. Curriculum for pediatrics training general pediatrics. level 1, 2 and 3 training/ revised and approved by GMS 1st july 2013 until july 2015: http://www.gmc-uk.org/2010_General_Paediatrics_curriculum_2013_update.pdf_52931499.pdf

6. Neonatal / perinatal medicine advanced training curriculum and european curriculum and syllabus for training in neonatology. Second edition, version 3; 2 january 2007.

7. Trapp R., Marz R. Die theoretische und praktische Einführung in Wissenschaft und Medizin in einem speziellen Studienmodus. *Leitschrift für Medizinische Ausbildung* 2002; 9(2): 238–241.

SUMMARY

TO A QUESTION OF TRAINING OF THE NEONATOLOGISTS IN RESIDENCY

Klimenko T., Serdceva E., Sandulak T., Zakrevskyy A., Karapetyan O.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

In recent years, the world and in Ukraine neonatology evolved into high-tech and quickly progressive section of the medicine, therefore preparation of experts is very important problem.

Residency is the form of specialization of doctors on corresponding clinical chairs for reception of high qualifications of neonatology for possibility of competent rendering of competent and highly specialized medical care to newborns in hospitals of 3rd level. Term of training in residency is 2 years. Plan of the residency training offered by the department of neonatology Kharkiv medical academy of postgraduate education consists of sections on the basic speciality, adjacent clinical disciplines and additional programs. The great attention in training is given to innovative techniques: lectures and seminars with use of electronic presentations, seminars-trainings, seminars-discussions, seminars-conferences, and others. The majority of a practical training are spent in simulation center of the department neonatology with using of dummies, anatomic models for working off of practical skills.

Conclusions:

1. Training of doctors in residency on neonatology can occupy a key position in a professional training for maintenance of high standards of the help with newborn and scientific researches in the field of medicine and occurrence Ukrainian neonatology in the European medical community.

2. At the basis of training of the resident on neonatology should be three components: the first - training in internship on pediatric (2-3 years), the second - presence of standard conditions of training on chair neonatology and the third - carrying out of practical preparation on clinical base which is equipped by the modern diagnostic equipment and medical technologies in conformity of the standard reports of rendering of medical aid in establishments of 3rd level.

Keywords: residency of neonatology, simulation training, postgraduate education.

РЕЗЮМЕ

ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕОНАТОЛОГИИ В РЕЗИДЕНТУРЕ

Клименко Т.М., Сердцева О.А., Сандуляк Т.В., Закревский А.Н., Карапетян О.Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра неонатологии, Харьков, Украина

За последние годы неонатология превратилась в высокотехнологичную и быстро прогрессирующую специальность, поэтому подготовка специалистов является весьма значимой задачей.

Резидентура является формой подготовки врачей исключительно на соответствующих клинических кафедрах для получения высокой квалификации врача-неонатолога для возможности компетентного предоставления высококвалифицированной и высокоспециализированной медицинской помощи новорожденным в специализированных отделениях медицинских учреждений третьего уровня. Срок обучения в резидентуре – 2 года. План обучения, предложенный кафедрой неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, состоит из разделов по основной специальности, смежных клинических дисциплин и дополнительных программ. Большое внимание в обучении резидентов-неонатологов уделяется инновационным методикам: лекции и семинары с использованием мультимедийной презентации, семинары-тренинги, семинары-дискуссии, семинары-конференции, семинары-коллоквиумы. Практические занятия проводятся, преимущественно, в симуляционном центре кафедры неонатологии с использованием манекенов, муляжей, анатомических моделей для отработки практических навыков.

На основании вышеизложенного, авторами сделаны следующие выводы:

Обучение врачей в резидентуре по неонатологии является ключевой позицией в подготовке кадров для обеспечения высоких стандартов помощи новорожденным

и научных исследований в области неонатологии и способствовать интеграции в европейское медицинское сообщество.

Для подготовки резидента по неонатологии необходимо:

- 1) обучение в интернатуре по педиатрии (2-3 года),
- 2) обучение на кафедре неонатологии с использованием современных интенсивных методов обучения: аудио- и видеолекции, система интерактивного контроля знаний, симуляционные технологии, методики «стандартизированного пациента», удаленного консультирования, телемедицинских консультаций.
- 3) прохождение практической подготовки на клинической базе, оснащенной современным диагностическим оборудованием и лечебными технологиями в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи в лечебных учреждениях III уровня.

რეზიდენტი

რეზიდენტურაში ნეონატოლოგიის სპეციალისტების მომზადების საკითხზე

ტ. კლიმენკო, ო. სერდცევა, ტ. სანდულიაკი,
ა. ზაკრევსკი, ო. კარაპეტინი

ხარკოვის დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ნეონატოლოგიის კათედრა, უკრაინა

ბოლო წლების განმავლობაში ნეონატოლოგია გადაიქცა მაღალტექნოლოგიურ და სწრაფად პროგრესირებად სპეციალობად, ასე რომ სპეციალისტების მომზადება ძალიან მნიშვნელოვანი ამოცანაა.

რეზიდენტურა არის ექიმთა მომზადების ფორმა შესაბამის კლინიკურ კათედრებზე მაღალი კვალი-ფიკაციის ექიმ-ნეონატოლოგის მოსამზადებლად, რათა შესაძლებელი გახდეს კომპეტენტური მაღალკვალიფიციური და უაღრესად სპეციალიზებული ახალშობილთა დამზადება მესამე დონის სამედიცინო დაწესებულებებში.

რეზიდენტურაში სწავლების ვადა განისაზღვრება ორი წლით. ხარკოვის დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემიის ნეონატოლოგიის კათედრის მიერ შემოთავაზებული სწავლების გეგმა შეიცავს მთავარ სპეციალობას, დაკავშირებულ კლინიკურ დისციპლინებს და დამატებით პროგრამებს. სწავლების პერიოდში დიდი ყურადღება ეთმობა ინოვაციურ მეთოდებს: აუდიო- და ვიდეოლექციები და სემინარები მულტიმედიური პრეზენტაციების დახმარებით, სემინარი-ტრენინგები, სემინარი-დისკუსიები, სემინარი-კონფერენციები, სემინარი-კოლოკიუმები და ა.შ. პრაქტიკული მეცადინეობები ტარდება ძირითადად ნეონატოლოგიის კათედრის სიმულაციურ ცენტრში მანეკენების, მულტიმედიური მოდელების გამოყენებით პრაქტიკული უნარ-ჩვევების გამოსამუშავებლად.

ნეონატოლოგიის რეზიდენტურაში მიღებულმა განათლებამ უნდა უზრუნველყოს ახალშობილთა მაღალკვალიფიციური დამზადება, ნეონატოლოგიაში სამეცნიერო გამოკვლევების და ევროპის სამედიცინო საზოგადოებაში ინტეგრაციის მაღალი სტანდარტები.

ნეონატოლოგიაში რეზიდენტის მოსამზადებლად აუცილებელია:

- 1) პედიატრიის სწავლება ინტერნატურაში (2-3 წელი),
- 2) სწავლება ნეონატოლოგიის კათედრაზე ინტენსიური მომზადების თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით: სასწავლო დეპარტამენტის ნეონატოლოგია გამოყენების თანამედროვე მეთოდების ინტენსიური მომზადების აუდიო და ვიდეო ლექციები, ინტერაქტიული კონტროლის სისტემები, სიმულაციური ტექნოლოგიები, ტექნიკა «სტანდარტიზებული პაციენტის», დისტანციური კონსულტაცია, ტელემედიცინის კონსულტაციები.
- 3) პრაქტიკული სასწავლო მომზადების გავლა კლინიკურ ბაზაზე თანამედროვე სადიაგნოსტიკო აღჭურვილობით და სამკურნალო ტექნოლოგიებით, რომლებიც შეესაბამება III დონის სამკურნალო დაწესებულებებს.

THE IMPACT OF ULTRAVIOLET IRRADIATION ON MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF SKIN IN GUINEA PIGS

¹Myronchenko S., ²Naumova O., ³Zvyagintseva T.

¹National University of Pharmacy, Kharkiv; ²Kharkiv National Medical University;

³State institution "State Expert Center MoH Ukraine", Kiev, Ukraine

With the increase in ultraviolet (UV) irradiation reaching the Earth's surface, a change in lifestyle habits with habitual recreation at southern resorts the frequency of UV-induced skin damage and a demand for photoprotective agents have been steadily increasing [5,6]. The skin, which is not only a barrier against external factors, but also actively participates in vital activities, undergoes direct damage when exposed to ultraviolet irradiation [5,6]. Exposure to UV irradiation, associated with the damage to skin structure, results in the formation of a severe response involving all skin components [1,7]. In this regard, it is important to study morpho-functional peculiarities of the skin under the action of UV rays.

The purpose of the study - to determine the effect of UV irradiation on morpho-functional state of the skin in guinea pigs.

Material and methods. The study involved 30 albino guinea pigs weighing 400-500 g. Erythema was caused by the exposure of a shaved skin site to irradiation using a mercury quartz irradiator OKN-11-M, placed at a distance of 10 cm from the animal, lasting for 2 minutes. In addition, the skin was shielded by a round plate with five holes with a diameter of 6 mm. The extent of the reaction was evaluated within 2, 4 hours, 3 days following the exposure until erythema disappearance in points for each spot: 0 points – no erythema, 1 point – distinct redness, 2 points – intense erythema. Then we summarized the intensity of 5 spots. The level of damaging effect was assessed by the intensity and duration of erythema reaction [1]. Control group consisted of intact guinea pigs. Morphological peculiarities of local changes in the skin after ultraviolet irradiation the animals were studied at different stages of the trial (2 hours, 4 hours, 3 days, 8 days). The solution of sodium thiopental was used for euthanasia. Animal housing and experiments on them have been carried out in compliance with the requirements of international principles of the «European Convention for the protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes» (Strasbourg, 1985) and «General Ethic Rules for Conducting Experiments on Animals», approved by the First National Congress on bioethics (Kiev, 2001).

Skin pieces were fixed in 10% neutral formalin with further excision of pieces of about 4 mm thick. The material was subjected to dehydrating and paraffin bedding which was then cutting in pieces of 5-6 µm thick. Survey specimens stained with hematoxylin and eosin were used to assess

the overall state of the tissue. Weigert's elastic stain with fuchselin followed by Van Gieson's counterstain with picro-fuchsin was used to identify and differentiate the structures of the connective tissue [2,3].

Specimens, stained by histological and histochemical methods, were studied using Olympus BX-41 microscope with Olympus DP-Soft software (Version 3:1).

Results and their discussion. Local exposure to UV irradiation resulted in the development of erythema in all the guinea pigs. In 2 hours after the exposure the total erythema score amounted for 4.8 points. The maximum severity was registered in 4 hours after the exposure when the overall intensity of 5 spots increased to 9.2 points. On the 3rd day the overall intensity of erythema was severe, comprising 7.7 points, with a subsequent gradual decrease and disappearance on the 8th day.

Histological study of the skin in intact animals ("norm") showed typical features of organ structure: the skin comprising the epidermis and dermis with the lower level of subcutaneous fat and muscle tissue. The epidermis comprised stratified squamous keratinized epithelium of four layers: basal (Malayer), spinous, granular and corned. The basal layer consisted of a single layer of oval epithelial cells with moderately basophilic cytoplasm and rounded basophilic nuclei with mitotic figures in some cell. Apart from epidermal cells, the basal layer was found to contain Langerhans cells (intraepidermal macrophages). The spinous layer consisted of two rows of somewhat smaller polygonal epidermal cells with clear cytoplasm and moderately basophilic rounded or slightly elongated nuclei. The granular layer comprised one or two rows of flattened cells with keratohyalin granules in their cytoplasm, intensively absorbing basic dyes. Eosinophilic horny scales of the stratum corneum closely adjacent to each other did not contain nuclei. Basal membrane of the epidermis was thin and continuous.

Dermis consisted of the papillary and reticular layers. The papillary layer was formed by loose connective tissue with thin bundles of elastic and fuchselinophilic collagen fibers as determined by Weigert's elastic stain with fuchselin followed by Van Gieson's counterstain with picro-fuchsin. Inconsiderable amount of cellular elements, such as fibroblasts, macrophages, tissue basophils and lymphocytes were visualized between fibrous structures. The reticular layer was formed by wide bundles of fuchsinophilic col-

lagen fibers and a network of elastic fibers with a small number of fibroblasts and fibrocytes situated parallel to and at an angle to the skin surface. The reticular layer comprised hair roots and sebaceous glands associated with them. The ostium of hair follicles opened to the skin surface. Capillaries situated in the papillary and reticular layers were shown to have well-defined lumen with a moderate amount of blood cells, mainly erythrocytes. Vascular basal membrane was thin and continuous. Flat endothelial cells uniformly placed on vascular basal membrane were found to have slightly basophilic cytoplasm and a somewhat elongated nuclei, moderately absorbing basic dyes. Vessels were surrounded by occasional inconsiderable accumulations of macrophages and lymphocytes.

Subcutaneous fat layer of adipose tissue lobules consisted of large adipocytes with small basophilic nuclei and optically empty cytoplasm. Fat lobules were bounded by moderately fuchsinophilic bundles of collagen fibers extending from the reticular dermis, some of which included fibroblasts, lymphoid cells, vessels and nerve trunks.

Subadjacent muscle tissue comprised striated muscle fibers, separated by layers of loose connective tissue. Small arteries of subcutaneous fat and muscle layers were convoluted with a markedly uneven tone and lumen with blood formed elements, mainly erythrocytes. Endothelial cells were flat and vertically arranged at spasm sites. Veins were somewhat convoluted, with a distinct lumen, moderately filled with blood with evenly spaced endothelial cells containing moderately basophilic slightly elongated nuclei.

Structural and functional assessment of the skin tissue in intact guinea pigs is of significant interest for the identification of morphological changes in exposure to UV irradiation in control animals.

A morphological study of the skin in guinea pigs exposed to UV irradiation determined disruptions of its histological structure occurring within 8 days.

Consequently, 2 hours following the exposure to UV irradiation, the epidermis, represented by stratified squamous epithelium, was found to contain four layers: basal (malpighian), spinous, granular and horny. The malpighian layer consisted of one row of cells with rounded or oval basophilic nuclei; the spinous layer was formed by 1-2 rows of slightly smaller cells with nuclei absorbing basic dyes less readily and faintly basophilic cellular cytoplasm. The granular layer was composed of 1-2 rows of small cells with intensely basophilic inclusions of keratohyalin in cytoplasm. The stratum corneum was formed by the rows of closely adjacent non-nuclear eosinophilic horny scales. The basal and spinous layers were found to have separate cells or small groups of cells containing 2-3 epidermal cells with somewhat smaller rounded or elongated nuclei and optically empty or slightly eosinophilic cytoplasm. The

basal layer comprised occasional epidermal macrophages (Langerhans cells) and mitotic figures. The integrity of the dermo-epidermal junction was preserved in all the specimens; however, the basal and spinous layers of the epidermis were shown to contain small foci of optically empty transudate in the intercellular spaces with separation of epidermal cells ("spongiosis") and loss of cellular connectivity (acantholysis), which resulted in the formation of vacuolization loci in the region of dermo-epidermal junction in 2 specimens (Fig. 1).

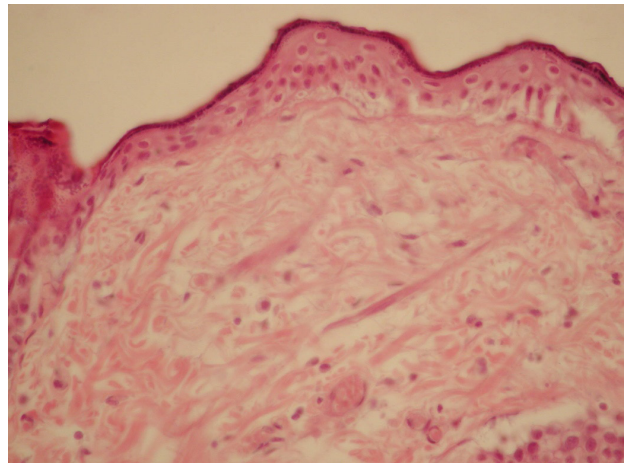


Fig. 1. Small loci of acantholysis and spongiosis in the epidermis with vacuolization in the region of dermo-epidermal junction. Moderate congestion of dermal capillaries. Guinea pigs in 2 hours following local exposure to UV irradiation. H&E stain, x200

Dermal papillae were wide, flattened and composed of loose connective tissue with thin bundles of fuchsinophilic brick-red collagen and black elastic fibers as determined by Van Gieson's stain with Weigert's elastic counterstain. The reticular layer was formed by extensive fuchsinophilic bundles of collagen fibers arranged parallel to and at an angle to the skin surface, and their accompanying network of elastic fibers. Inconsiderable amount of fibroblasts and fibrocytes with slightly eosinophilic cytoplasm and rounded nuclei faintly absorbing basic dyes was visualized between fibrous structures of papillary and reticular layers. Dermal capillaries with slightly enlarged lumen were filled with blood elements, mainly erythrocytes. The lumen of some vessels was found to comprise isolated leukocytes with signs of margination. Endothelial cells lining the vessels appeared dissociated, due to the enlargement of the lumen. Their cytoplasm was eosinophilic, with elongated nuclei, readily absorbing basic dyes. Vascular basement membrane was thin and continuous. Small accumulations of macrophages or histiocytes (Fig. 2), lymphocytes and mast cells were identified mainly around the vessels. Accessory organs of the skin (hair follicles and sebaceous glands) were found to possess normal structure with hair roots reaching the lower parts of the reticular layer and ostia opening to the surface of the skin. Accessory organs of the skin were surrounded by small focal lymphohistiocytic infiltrates.

Microscopic examination in 4 hours following the exposure to UV irradiation showed that the epidermis in animals' skin specimen preserved its stratified structure. In half of the cases the basal layer of the epidermis was found to contain individual cells with shrunken basophilic nuclei and intensely eosinophilic cytoplasm ("sunburn" cells). Individual basal cells or their small groups with rod-shaped or rounded picnotic, intensely basophilic nuclei, shifted to the periphery of the cell cytoplasmic membrane, were visualized in some regions of the epidermal basal cells in 3 specimens. The cells were filled with vacuoles containing cytoplasmic fluid appearing optically empty. The study also identified an insignificant amount of mitotic figures. In half of the cases specimens were shown to undergo focal spongiosis and acantholysis of basal epidermal cells with the development of degenerative changes in the form of mild vacuolization in the region of dermo-epidermal junctions. Collagen fibers of the dermis papillary and reticular layers were slightly swollen with reduced fuchsinophilia as compared to the previous period, appearing homogeneous in one specimen. In 2 cases elastic fibers were partially thickened and disrupted. Spaces between connective tissue fibers were slightly enlarged due to exudate accumulation (Fig. 2).

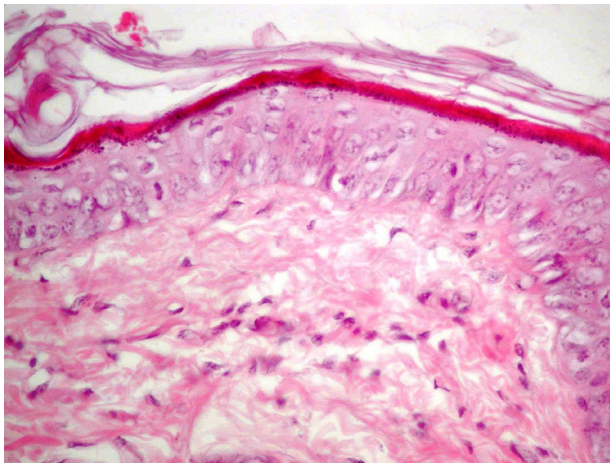


Fig. 2. Vacuolar degeneration of basal epidermal cells. Edema and congestion of dermal vessels with small focal perivascular lymphohistiocytic infiltrates. Guinea pigs, 4 hours following local exposure to UV irradiation, H&E stain, x400

There was an inconsiderable amount of fibroblasts and fibrocytes between fibrous structures of the dermis, with no signs of functional activity. Vessels of the superficial and deep vascular plexi of the skin were dramatically enlarged, congested, mainly with erythrocytes and a small number of neutrophils, some with signs of margination and outwandering through the vascular wall of individual cells. Endothelial cells were shown to be dissociated and enlarged due to the enlargement of intensely basophilic nuclei, which protruded into the lumen of the vessel. Vascular basal membrane was continuous. Small focal lymphohistiocytic infiltrates with an admixture of mast cells were visualized around the vessels and accessory organs of the skin.

On the 3rd day the skin specimens were found to contain a slight thickening of the epidermis due to an increase in the number of the rows of spinous cell layer to 2 or 3. Epidermal cells of the spinous layer were predominantly found to have signs of vacuolar degeneration; in all the specimens they included numerous sunburn cells, i.e. cells with pyknotic nuclei and eosinophilic cytoplasm. The latter were arranged singly and in 2 specimens they were arranged in groups of 3 to 4. Basal keratinocytes were located close to each other, with intensely basophilic nuclei and mainly vertical orientation. The specimens were also shown to have numerous mitoses. Epidermal macrophages were not detected. The stratum corneum was thickened, with areas containing surviving cells with nuclei (parakeratosis). In half of the specimens the epidermis contained foci of small clusters of leukocytes. Basal membrane was found to have loci of thickening. All the specimens had signs of dermo-epidermal activity with the formation of areas of vacuolization and mild disintegrative changes in the dermo-epidermal junction in 3 specimens. Swelling of the dermis persisted and consequently, collagen and elastic fibers, making up its structure, appeared dissociated. Collagen fibers in all the specimens were swollen, unevenly fuchsinophilic and homogeneous in 5 cases. Elastic fibers were thickened with sites of disruption in all the specimens. The study showed that the dermis was infiltrated with polymorphonuclear leukocytes with density ranging from mild to moderate. Dermal regions adjacent to the loci of degenerative and destructive changes in the dermo-epidermal junction were found to undergo mild proliferation of fibroblasts. As opposed to the previous period, dermal vessels had lesser severity of congestion and dissociation of endothelial cells which line them (Fig. 3).

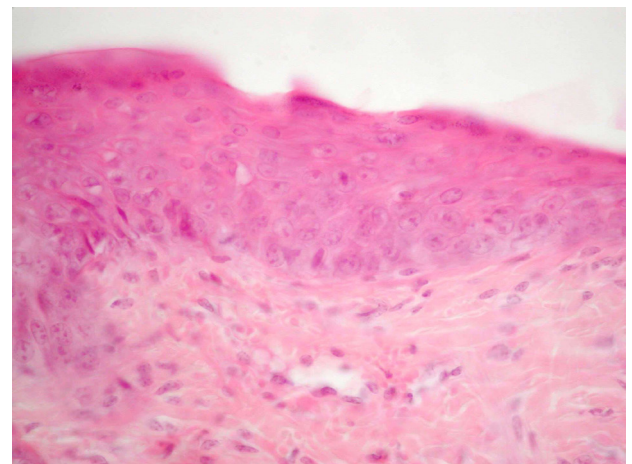


Fig. 3. Sunburn cells in the upper layer of the epidermis. Increased proliferative activity of the basal layer cells. Congestion of dermal vessel, accompanied by dissociation of swollen endothelial cells. Guinea pigs on the 3rd day following the local exposure to UV irradiation. H&E stain, x400

Moreover, the majority of endothelial cells were large, protruding to vascular lumen, with rounded nuclei, read-

ily absorbing basic dyes. Vascular basal membrane was continuous. Occasional small focal hemorrhages were visualized around the vessels mainly in the papillary layer. The basal layer of hair sheath epithelium was found to comprise a large number of cells with nuclear hyperchromia and numerous mitotic figures. Regions around the vessels and accessory organs of the skin were filled with infiltrates of lymphocytes, macrophages, small number of tissue basophils and neutrophils slightly more frequently as compared to the previous period.

Microscopic examination of animals' skin specimens on the 8th day of the trial (at the time of erythema disappearance) showed thickening of the epidermal layer at the cost of the spinous, granular and horny layers. The expansion of the spinous layer resulted both from an increase in the number of rows of its cells to 4-5, and consolidation of epidermal cells due to the overflow of cytoplasmic fluid which appeared optically empty; at that, cell nuclei were pyknotic, usually rod-shaped and slightly basophilic (vacuolar degeneration). Four specimens contained foci of epidermal hyperplasia, with the number of spinous layer rows reaching 8-12 (acanthosis foci). Mainly vertical orientation of cell nuclei in the basal layer of the epidermis was preserved, undergoing numerous mitoses, though their number decreased as compared to the previous period. The number of rows of the granular layer increased to 2-3, with consolidation of its cells. The stratum corneum was found to be thickened (hyperkeratosis), loose and voluminous with loci of parakeratosis. The intensity of swelling of the dermis decreased as compared to the previous period, with a more consolidated arrangement of connective tissue fibers. In all the specimens unevenly fuchsinophilic collagen and elastic fibers were thickened, the latter being focally disrupted. Foci of fibroblast proliferation with overproduction of collagen fibers, forming thin fuchsinophilic bundles, oriented parallel to the skin surface, were visualized at the base of the papillae (Fig. 4).

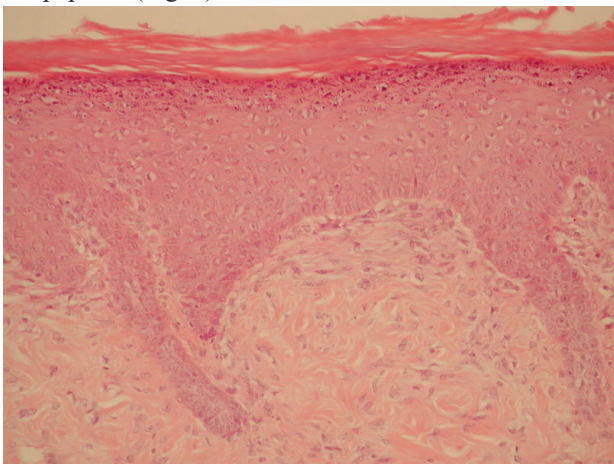


Fig. 4. Hyperkeratosis and acanthosis of the epidermis. Focal proliferation of fibroblasts at the base of dermal papillae. Guinea pigs on the 8th day following the local exposure to UV irradiation. H&E stain, x200

In 3 specimens the epidermis and dermis were found to contain small focal infiltrates of polymorphonuclear leukocytes. Vessels had distinct lumen, moderate blood supply, lined with saturated endothelium with large nuclei in the foci of fibroblasts proliferation. Endothelial cells in the dermal vessels at other sites were flattened and had numerous elongated basophilic nuclei. Vascular basement membrane was thin and continuous. The vessels were surrounded by focal lymphohistiocytic infiltrates. Accessory organs of the skin had signs of mitotic activity in the basal layer of hair sheaths.

Thus, microscopic examination showed morphological pattern of acute inflammation in the animals' skin within the first three days following the exposure to UV irradiation. In 2 hours after the exposure to UV irradiation these changes were minimal and were characterized by mild exudative changes in the form of mild congestion of the vessels and margination of leukocytes in their lumen, as well as the development of dermo-epidermal activity. Alterations developing at the 4th hour of the trial, involved an increase in dyscirculatory changes, morphologically manifested by severe vascular congestion with endothelial swelling and edema of the epidermis with loss of cellular connectivity and edema of the dermis vacuolization of tissue in the region of dermo-epidermal junction; leukocyte infiltration of the dermis was abundant.

Structural components of the skin underwent alterative changes, morphologically manifested by vacuolar degeneration and the development of epidermal cells apoptosis ("sunburn" cells). Disappearance of epidermal macrophages and mild changes in collagen and elastic fibers also were resented the dermis. Histopathological changes persisted and reached at maximum severity on the day 3rd of the trial. At the time of erythema disappearance (the 8th day after the exposure) the exudative phase of inflammation gave way to proliferation. Increased proliferative activity of basal keratinocytes resulted in the development of the epidermal cells hyperplasia, associated with degenerative changes in epidermal cells and dyskeratosis. An increase in proliferative and synthetic activity of fibroblasts promoted collagenization of the dermis, changes in the content and structure of elastic fibers. Moreover, there was a decrease in lymphohistiocytic infiltration of the dermis.

Conclusions.

1. Following the exposure to UV irradiation in the minimal erythema dose guinea pigs were shown to develop inflammatory and degenerative changes in the skin reaching its maximum severity on the 3rd day after irradiation.
2. Inflammatory and degenerative changes, including dystrophic alterations, persisted during post-erythema period (on the 8th day).

Perspectives. The prolonged nature of the changes in the skin is suggestive of the development of chronic inflammation in the skin, necessitating the elaboration of therapeutic and preventive measures to eliminate the negative effects of UV irradiation.

REFERENCES

1. Звягинцева Т.В., Гринь В.В., Наумова О.В. Морфологические изменения кожи морских свинок после локального ультрафиолетового облучения при применении лекарственных средств с фотопротекторной активностью. Медицина сьогодні і завтра 2013; 1: 59-63.
2. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир; 1960: 648.
3. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная). М.: Иностранная литература; 1962: 962.
4. Стефанов А. В. Биоскрининг. Лекарственные средства. К.: Авиценна; 1998: 189.
5. Bosch R., Philips N., Suarez-Perez J.A., Juarranz A., Devmurari A., Chalensouk-Khaosaat J., Gonzalez S. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with Phytochemicals. Antioxidants 2015; 4: 248-268.
6. Janovska J., Voicnehovska J., Kasparane L. Sun induced skin damage and immunosuppression. Romania journal of clinical and experimental dermatology. 2015; 5: 84-90.
7. Zhang Wenwen, Chen Qiang, Li Peng, Ling Ling, Lin Xiaochen, Ren Shuping, Liu Yajuan, Li Yun. Effects of ultraviolet irradiation on skin of guinea pig. Journal of Jilin University. Medicine Edition; 2008; 34(1): 46-48.

SUMMARY

THE IMPACT OF ULTRAVIOLET IRRADIATION ON MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF SKIN IN GUINEA PIGS

¹Myronchenko S., ²Naumova O., ³Zvyagintseva T.

¹National University of Pharmacy, Kharkiv; ²Kharkiv National Medical University; ³State institution "State Expert Center MoH Ukraine", Kiev, Ukraine

The purpose of this study was to assess the impact of ultraviolet irradiation (UV) on morphological and functional condition of the skin in guinea pigs. The study involved 30 albino guinea pigs weighing 400-500 g subjected to local exposure to UV irradiation. Control group consisted of intact guinea pigs. Histological studies of the skin were carried out at different stages of the trial (2 hours, 4 hours, 3 days, 8 days following the exposure). Microscopic examination showed morphological signs of acute inflammation in the skin of animals within the first three days following the exposure to UV irradiation.

Within 2 hours following the exposure to UV irradiation these changes were minimal with signs of mild exudative changes. In 4 hours after the exposure histological changes increased. The specimens were also found to contain altered apoptotic keratinocytes (sunburn cells). Histopathological changes persisted and reached maximum severity by the 3rd day. Within post-erythema period (the 8th day) proliferative, hyperplastic, degenerative and dystrophic changes in the skin persisted. The prolonged nature of the changes in the skin is suggestive of the development of chronic inflammation in the skin of guinea pigs subjected to local exposure to UV irradiation.

Keywords: ultraviolet irradiation, skin, morphologic changes.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК

¹Миронченко С.И., ²Наумова О.В., ³Звягинцева Т.В.

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков; ²Харьковский национальный медицинский университет; ³ГП «Государственный экспертный центр МОЗ Украины», Киев, Украина

Целью исследования явилось установление влияния ультрафиолетового облучения (УФО) на морфофункциональное состояние кожи морских свинок. Исследования проведены на 30 морских свинках-альбиносах массой 400-500 г, подвергшихся локальному УФО. Группой контроля служили интактные морские свинки. Гистологические и гистохимические исследования кожи были проведены на разных сроках эксперимента (2 часа, 4 часа, 3 суток, 8 суток после облучения). Установлено, что микроскопически в коже животных в первые трое суток после УФО развивается морфологическая картина острого воспаления. Спустя 2 часа эти изменения минимальны и характеризуются слабо выраженными экссудативными изменениями. Спустя 4 часа гистологические изменения возрастают. Появляются апоптозно изменённые кератиноциты (sunburn cells). К 3 суткам гистопатологические изменения сохраняются и достигают максимальной выраженности. В пост-эритемный период (8 суток) в коже сохраняются пролиферативно-гиперпластические и дегенеративные изменения, в том числе дистрофического характера. Пролонгированный характер выявленных в коже изменений свидетельствует о хронизации воспалительного процесса в коже у животных, подвергшихся УФО-облучению.

რეზიუმე

ულტრაიისფერი დასხივების გავლენა ზღვის გოჭის კანის მორფოფუნქციურ მდგომარეობაზე

¹ს. მირონჩენკო, ²ო. ნაუმოვა, ³ტ. ზვიაგინცევა

¹ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი; ²ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტრო, სახელმწიფო საექსპერტო ცენტრი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ულტრაიისფერი დასხივების ზემოქმედების შეფასება ზღვის გოჭების კანის მორფოფუნქციურ მდგომარეობაზე. კვლევა ჩატარდა 400-500 გრ წონის 30 გოჭ-ალბინოსზე, რომლებზეც განხორციელდა ლოკალური ულტრაიისფერი დასხივება. კანის ჰისტოლოგიური და ჰისტოქიმიური კვლევა

ჩატარდა ექსპერიმენტის სხვადასხვა ვადაზე (2 საათი, 4 საათი, 3 დღე-ღამე და 8 დღე-ღამე დასხივების შემდეგ). მიკროსკოპულმა გამოკვლევამ ულტრაიისფერი დასხივების 3 დღე-ღამის შემდეგ ცხოველების კანში გამოავლინა მწვავე ანთების მორფოლოგიური სურათი. აღნიშნული ცვლილებები ექსპერიმენტიდან 2 საათის შემდეგ იყო მინიმალური და ხასიათდებოდა უმნიშვნელო ექსუდაციური ცვლილებით; 4 საათის შემდეგ ჰისტოლოგიურმა ცვლილებებმა იმატა, გამოჩნდა აპოპტოზურად შეცვლილი კერატინოციტები (sunburn cells). აღნიშნული ცვლილებები მაქსიმალურად გამოვლინდა მე-3 დღე-ღამეს. პოსტ-ერიოთემულ პერიოდში (მე-8 დღე-ღამე) კანში შენარჩუნებულია პროლიფერაციულ-ჰიპერპლაზიური და დეგენერაციული ცვლილებები, მათ შორის - დისტროფიული ხასიათის. გამოვლენილი ცვლილებების პროლონგირებული ხასიათი მიუთითებს ანთებითი პროცესის ქრონიზაციაზე ცხოველების კანში ულტრაიისფერი დასხივების შემდეგ.

* * *