

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (288) March 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (288) 2019

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,
Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, 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, Matina Mamaladze,
Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili,
Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 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. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

http://www.icmje.org/urm_full.pdf

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Бенедикт В.В., Коробко Л.Р. ОСТРАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ ТОНКОЙ КИШКИ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	7
Bajelidze G., Vardzukashvili M., Bajelidze M., Zimlitski M. TREATMENT OF FEMORAL SHAFT FRACTURES IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE	11
Баиндурашвили Л.З., Мизандари М.Г. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА	15
Kursov S., Nikonov V., Biletskyi O., Feskov O. FORMATION OF EXCESSIVE AMOUNT OF ENDOGENOUS CARBON MONOXIDE AND INCREASE OF CARBOXYLATED HEMOGLOBIN CONTENT IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA.....	20
Morozenko D., Marushak O., Glibova K., Shakun O., Skochelias O. CLINICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL ARTHRITIS OF KNEE JOINT AND PERIPROSTHETIC INFECTION OF HIP JOINT.....	26
Rybin A., Varabina A., Broshkov M. EPIDEMIOLOGY AND MANAGEMENT OF OVARIAN CANCER BASED ON THE CLINICAL EXPERIENCE OF THE SOUTHERN REGION OF UKRAINE.....	32
Orjonikidze Z., Orjonikidze R., Panin A., Tsitsiashvili A., Arutyunov S. IMPROVED DESIGN OF TEMPORARY PROSTHESIS FOR THE BONE AUGMENTATION AND TWO-STAGE DENTAL IMPLANTS OSSEOINTEGRATION PERIOD.....	37
Zurabiani N., Suladze N., Margvelashvili-Malament M., Tkeshelashvili V. IMPACT OF ACCESS TO DENTAL SERVICES ON DENTAL CARIES RISK IN ADULT POPULATION OF GEORGIA.....	40
Токарчук Н.И., Выжга Ю.В., Токарчук В.Т., Гарибех Э.Э. РОЛЬ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	44
Migriauli I., Meunargia V., Chkhaidze I., Sabakhtarishvili G., Gujabidze K., Khokrishvili G., Janashia J., Butsashvili M., Kamkamidze G. CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN CHILDREN WITH EXPOSURE TO ANTIBIOTICS.....	48
Avaliani T., Talakvadze T., Tabagari S. PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA MYELOPEROXIDASE LEVEL'S AND ECHOCARDIOGRAPHIC DETERMINANTS IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS.....	55
Avaliani T., Talakvadze T., Tabagari S. INFLUENCE OF NUTRITIONAL STATE ON OUTCOME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE.....	61
Ливерко И.В., Абдуганиева Э.А СВЯЗЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА (ОБЗОР)	66
Мамамтавришвили Н.Д., Абашидзе Р.И., Сааташвили Г.А., Хубуа М.Д., Бочоришвили И.В. БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И ИХ РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР).....	69
Дербак М.А., Болдижар А.А., Коваль Г.Н., Данканич Е.Е., Лазур Я.В. КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С.....	73
Живица Д.Г., Царева Е.В., Скороходова Н.О. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОМБИТАСВИРА/ПАРИТАПРЕВИРА/РИТОНАВИРА И ДАСАБУВИРА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ 1В ГЕНОТИПА: REAL WORLD ДАННЫЕ	77

Barbakadze G., Khachidze T., Sulaberidze G., Burnadze K., Jebashvili M. COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND COMBINATION OF VITAMIN E AND VITAMIN C IN TREATMENT OF NON-DIABETIC NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS.....	81
Babak O., Bashkirova A. RESULTS OF CORRECTION OF THE HEPATIC STEATOSIS ON THE BACKGROUND OF HYPERTENSION AND OVERWEIGHT WITH HELP OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPID COMPLEX	86
Pertseva T., Borysova I. THE FORECAST OF LETHAL OUTCOME IN CHRONIC LEUKEMIA PATIENTS WITH PNEUMONIA.....	91
Gotua M., Kulumbegov B., Chanturidze N., Devidze M., Lomidze N., Rukhadze M. ASSOCIATION BETWEEN URTICARIA AND INFECTIONS (REVIEW).....	97
Якименко Д.О., Якименко Е.А., Ефременкова Л.Н., Клочко В.В. ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ И ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОАНТИТЕЛА И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА.....	101
Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Никитенко И.Н., Щербакова Ю.В. СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЗА СИФИЛИСА (ОБЗОР).....	105
Babkina O., Matyukhin D., Danylchenko S., Glazkov E., Halmyz O. USING HISTOLOGICAL METHODS IN FORENSIC MEDICAL PRACTICE FOR DETERMINATION OF THE AGE OF INJURY TO THE PANCREAS.....	110
Arkhazava M., Kvachadze I., Tsagareli M., Chakhnashvili M. GENDER-RELATED CORRELATION OF PAIN SENSATION, MOR LEVEL AND SOME HOSTILITY INDICES.....	114
Гусейнов Э.М., Мороз Л.В., Андросова О.С. ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА (С-589Т) ГЕНА IL-4 И ЕГО СВЯЗЬ С УРОВНЕМ IL-4 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ АЗЕРБАЙДЖАН.....	120
Ларина С.Н., Бурдаев Н.И., Беречкидзе И.А., Лазарева Ю.Б., Дегтяревская Т.Ю. СТРУКТУРНЫЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКРОВОВ ТРЕМАТОД И ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТКИ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР).....	125
Кобешавидзе Н.Д., Чиквиладзе Д.П., Гаччиладзе Х.Э., Микеладзе М.Л. МИКРОБНАЯ СТРУКТУРА СЛИЗИСТОЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	131
Marakushin D., Chernobay L., Vasylieva O., Morozov O., Korobchanskiy P. BRAIN INTEGRATED ACTIVITY IN MEDICAL STUDENTS UNDER CONDITIONS OF ADAPTATION TO PSYCHOEMOTIONAL STRESS.....	135
Pyvovar I., Kuzmenko O., Chernaya V., Muratova D., Pyvovar Yu. CONCLUSIONS OF MEDICAL-SOCIAL EXPERT AND MILITARY-MEDICAL COMMISSIONS AS AN OBJECT OF AN APPEAL TO PUBLIC AUTHORITIES: ADMINISTRATIVE LEGAL ANALYSIS	139
Булеца С.Б., Гринько С.Д., Турияница В.В., Ревуцька И.Е., Панина Ю.С. МОРАЛЬНЫЙ УЩЕРБ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР).....	146
Deshko L., Ivasyn O., Gurzhi T., Novikova T., Radyshevskа O. PATENTING OF MEDICINES IN UKRAINE THROUGH THE PRISM OF THE ASSOCIATION AGREEMENT WITH THE EU AND THE TRIPS AGREEMENT: IMPROVEMENT IN MEDICAL AND ADMINISTRATIVE REGULATIONS.....	154
Маминаишвили Т.Л., Чхиквишвили И.Д., Енукидзе М.Г., Мачавариани М.Г., Кипиани Нана В., Саникидзе Т.В. СЕЛЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ГРУЗИНСКИХ БОБОВЫХ КУЛЬТУР НА JURKAT И MDCK КЛЕТКИ	158
Filipets N., Filipets O., Slobodian K., Gabunia L., Gvishiani M., Maxaradze T. PHARMACEUTICAL ACTIVATORS OF ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNELS AS POTENTIAL NEPHROPROTECTORS AGAINST GLOMERULAR AND TUBULAR DAMAGE TO THE NEPHRON (REVIEW).....	163

НАУКА

ОСТРАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ ТОНКОЙ КИШКИ:
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Бенедикт В.В., Коробко Л.Р.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», Украина

Острая непроходимость тонкой кишки (ОНТК) по сей день является сложной и спорной проблемой в неотложной абдоминальной хирургии [2,8], что объясняется множественностью причин, вызывающих непроходимость тонкой кишки (ТК), многосторонностью клинической картины. Вышеизложенное обуславливает необходимость выбора различных, нестандартных подходов к лечению этого заболевания. Согласно мнения некоторых авторов [10], «только одно можно точно предсказать по отношению к тонкокишечной непроходимости - это ее непредсказуемость». Известно, что больные ОНТК, которые поступают в хирургическое отделение, оперируются только в 55-65% случаев. Одной из значимых причин неудовлетворительных результатов лечения ОНТК является необоснованная пролонгация сроков консервативной терапии. Перед хирургом часто возникают вопросы: оперировать больного или нет? Если оперировать, то когда? Ответ на этот вопрос основывается на результатах клинического и рентгенологического исследований больного [13], которые, особенно на начальных стадиях заболевания, могут быть недостаточно информативными [11].

Таким образом, определение и оценка некоторых клинических и инструментальных признаков в клиническом течении заболевания у больных ОНТК позволит дифференцированно определить лечебную тактику и улучшить результаты лечения. Необходимость внедрения в клиническую практику новых алгоритмов диагностики и хирургической тактики подтверждена и другими исследователями этой проблемы [6,16].

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных острой непроходимостью тонкой кишки путем оптимизации диагностическо-лечебного алгоритма с учетом изменений в тонкой кишке при ее непроходимости.

Материал и методы. Комплексно обследовано 277 больных ОНТК. У 56 (20,22%) после проведения консервативной терапии наступило ее разрешение. У этих пациентов кроме общеклинических методов исследования применяли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) для определения выраженности интоксикационного синдрома [4], концентрации молекул средней массы (МСМ) [3]. Эндогенную интоксикацию выявляли с помощью определения сорбционной способности эритроцитов [12], неспецифическую резистентность организма - палочкоядерно-лимфоцитарного индекса (ПЛИ) [1], индекс коморбидности [14], состояние вегетативной нервной системы - с использованием индекса Кердо [5], применялись также рентгенологические и сонографические методы исследования органов брюшной полости.

Результаты и их обсуждение. Возраст исследуемых пациентов с ОНТК варьировал в пределах от 18 до 75 лет, в возрасте до 60 лет было 45 (80,36%) больных. В первые сутки заболевания были госпитализированы 39 (69,64%) от всех случаев. Таким образом, госпитализация пациентов

трудоспособного возраста была в большинстве случаев в первые сутки заболевания, что имеет значение в клиническом течении ОНТК и позволяет эффективно использовать консервативное лечение. В первый период течения ОНТК в стационар поступило 22 (39,29%) пациентов данной группы, остальные были госпитализированы во второй период заболевания.

Многие исследователи данной патологии подчеркивают значение определения характера и степень компенсации функционального состояния больного [8]. В 54 (94,64%) случаях пациенты даже при поступлении во второй стадии течения заболевания были в стадии компенсации функционального состояния, остальные - в стадии декомпенсации за счет клинических проявлений имеющейся сопутствующей патологии. Индекс коморбидности в возрасте до 59 лет составил 0,8 балла, в возрасте 60-74 лет - 4,36 и в старческом возрасте - 5,0 баллов. У большинства больных ОНТК наблюдалось наличие сердечно-сосудистой сопутствующей патологии (19,64%) и гипертонической болезни (14,29%), тогда как такие нозологии как ожирение и церебральная патология не встречались ни в одном случае. В анамнезе у всех неоперированных больных отмечались от одной до трех операций в сроки от последнего оперативного вмешательства от 3 дней до 30 лет.

В ходе исследования выявлено, что боль как клинический признак ОНТК наблюдалась в 100% случаев. У 17 (30,36%) больных при поступлении она носила постоянный характер, у 39 (69,64%) - схваткообразный, интенсивный - в незначительном количестве случаев. Задержка стула наблюдалась у 34 (60,71%) пациентов, газов - у 41 (73,21%). Тошнота и рвота отмечались у 43 (76,79%) и в 29 (51,79%) пациентов, соответственно. Рвота, как клинический признак ОНТК наблюдалась чуть больше, чем у половины больных этой группы. Более значимым симптомом у пациентов с благоприятным течением ОНТК была тошнота. Объективное обследование больных показало, что довольно часто наблюдалось вздутие живота - 39 (69,64%) случаев, наличие тимпанита - 12 (21,43%). В 33 (58,92%) случаях отмечен положительный симптом Склярова, симптом Валя наблюдался довольно редко и не был характерным признаком в течении ОНТК. Перитонеальные признаки в виде положительного симптома Щеткина-Блюмберга и напряжения передней брюшной стенки выявлены лишь у 7 (12,50%) пациентов, а интенсивность их была мало выраженной.

Довольно значимым клиническим признаком является характер моторики пищеварительного тракта. Перистальтика кишки была усилена у 39 (69,64%) больных, угнетена в три раза реже - в 13 (23,22%), у остальных 4 (7,14%) больных перистальтика была нормальной. Полное отсутствие перистальтических кишечных звуков в этой группе пациентов не наблюдалось, что является благоприятным признаком течения ОНТК.

Во время рентгенологического исследования органов брюшной полости у неоперированных больных одним из значимых симптомов в диагностическом плане было наличие участков повышенной пневматизации, которое обнаружено у 42 (75,0%) больных. Другие признаки ОНТК, такие как кишечные арки и уровни жидкости, чаши Клойбера наблюдались более чем в три раза реже.

Особое внимание, как и другие авторы [8,15], мы уделяли УЗИ органов брюшной полости. При первичном обследовании наблюдались сонографические признаки ОНТК, как в одиночку, отдельно, так и в сочетании в виде расширения петель ТК 48 (85,16%), «мятниковобразных» движений химуса в просвете пищеварительной трубки 12 (22,22%), свободной жидкости в брюшной полости 10 (18,52%).

Изменения некоторых лабораторных показателей у неоперированных больных ОНТК приведены в таблице 1.

Из приведенных в таблице 1 данных в группе неоперированных больных ОНТК не все показатели биохимического анализа и периферической крови были информативными для прогнозирования течения заболевания. На роль ранней диагностики указывают и другие авторы [7]. К прогностическим критериям, которые могут адекватно отразить кли-

ническое течение ОНТК у неоперированных пациентов, на наш взгляд, следует отнести: характер моторики пищеварительного тракта, рентгенологические и сонографические данные органов брюшной полости, динамику изменений ЛИИ, ПЛИ, сорбционную способность эритроцитов и концентрацию МСМ.

При поступлении больных ОНТК преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдалось у 31 (55,56%) больного, преобладание парасимпатического отдела - у 18 (31,48%), вегетативное равновесие - у 7 (12,96%) пациентов. При выписке больных из хирургического стационара вегетативный гомеостаз был следующим: преобладание симпатического отдела - у 17 (30,77%), парасимпатического - у 26 (46,15%), вегетативное равновесие - у 13 (23,08%).

Нарушение двигательной активности ТК у пациентов в исследуемой группе больных имеет первостепенное значение для прогнозирования течения заболевания и выбора целесообразной медикаментозной терапии. На фоне общепринятой терапии и посиндромной коррекции сопутствующей патологии больным проводилось дифференцированное лечение в зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта при поступлении: при усиленной моторно-эвакуаторной

Таблица 1. Изменения лабораторных показателей у неоперированных больных (M±m)

Лабораторный показатель	При поступлении	В конце лечения
Количество эритроцитов (10 ¹² /л)	3,67±0,06	3,42±0,03*
Концентрация гемоглобина (г/л)	114,83±2,10	105,2±1,5*
Гематокрит	0,38±0,04	0,32±0,03
Количество лейкоцитов (10 ⁹ /л)	10,34±0,15	6,95±0,06***
ЛИИ (в од.)	6,09±0,06	1,84±0,02***
ПЛИ (в од.)	0,77±0,01	0,36±0,01***
Креатинин (ммоль/л)	91,22±2,19	88,35±1,50
Мочевина (ммоль/л)	5,64±0,12	4,94±0,06*
Концентрация белка (г/л)	71,30±1,80	73,23±2,10
Концентрация МСМ (ус.ед.)	0,322±0,042	0,272±0,028**
Сорбционная способность эритроцитов (%)	57,32±2,57	72,92±3,07**
Концентрация ионов кальция в сыворотке крови (ммоль/л)	2,266±0,065	2,393±0,044**

примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 в сравнении с данными при поступлении

Таблица 2. Алгоритм использования медицинских средств у неоперированных больных ОНТК в зависимости от состояния моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта

Лечебные мероприятия	Стадия компенсации (1, 2 период течения ОНТК) при сохраненной или усиленной перистальтике ТК	Стадия декомпенсации (2 период течения ОНТК) при угнетенной перистальтике ТК
α – токоферола ацетат	+	+
Эссенциальные фосфолипиды	+	+
Растворы АТФ тиотриазолина	+	+
Концентрированные растворы глюкозы	+	+
Антагонисты ионов кальция, миотропный спазмолитик	+	-
Растворы кальция	-	+
Декомпрессия пищеварительного тракта	+	+
Посиндромное лечение сопутствующей патологии	+	+

функции пищеварительного тракта применяли препараты-антагонисты ионов кальция или миотропный спазмолитик (раствор обзидана - по 1 мл 0,1% на 200 мл 5% глюкозы, 2 раза в сутки, капельно или раствор верапамила - по 2 мл 0,25% на 150 мл 5% глюкозы, 2 раза в сутки, капельно; или раствор папаверина гидрохлорида - 2 - 4 мл 2% на 200-400 мл 0,9% натрия хлорида 2 раза в сутки капельно, внутривенно), что приводило к торможению моторики желудочно-кишечного тракта. Противопоказаниями к введению обзидана и верапамила являются: синусовая брадикардия, полная или неполная блокада при выраженной сердечной недостаточности, бронхиальной астме и сахарном диабете. При угнетении двигательной активности ТК применяли препараты кальция (раствор кальция глюконата - 1% раствор 200 мл, 1 - 2 раза в сутки, капельно, внутривенно). Назначали также растворы α -токоферола ацетат, концентрированные растворы глюкозы, эссенциальные фосфолипиды, растворы тиотриазолина. Использование этих препаратов улучшает энергетический обмен и способствует нормализации моторики ТК у больных ОНТК.

Учитывая наш опыт лечения больных ОНТК, предлагаем следующий алгоритм выбора способа консервативного лечения (таблица 2).

У больных ОНТК после проведения консервативного лечения наступало восстановление и нормализация двигательной активности пищеварительного тракта, что подтверждалось клинически.

Критериями эффективности консервативной терапии являлись:

- объективное улучшение общего состояния больного и уменьшение уровня интоксикации, восстановление равновесия вегетативного гомеостаза;

- постепенное, устойчивое восстановление пассажа по пищеварительному каналу (отсутствие застойного содержимого в желудке, исчезновение рентгенологических, УЗИ признаков непроходимости ТК и симптома Склярова, самостоятельное отхождение газов и кала).

В подтверждение результатов проведенного исследования приводим клинический пример.

Больной Г., 58 лет доставлен в хирургическую клинику бригадой скорой помощи с диагнозом спаечная болезнь брюшины с кишечной непроходимостью и выраженным болевым синдромом через 6 часов после начала заболевания. Жалобы на интенсивную, постоянную боль в животе, которая сопровождалась тошнотой, рвотой, сухостью во рту. В анамнезе - четыре и пять лет назад операции на желудке. Наблюдается задержка газов и стула. Живот мягкий, невздутый, симптомы раздражения брюшины отрицательные, симптом Склярова - положительный, перистальтические кишечные звуки усиленные, звучные. Общий анализ крови: эритроциты - $4,75 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 139 г/л, лейкоциты - $7,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные - 17%, сегментоядерные - 64%, лимфоциты - 15%, моноциты - 4%, ПЛИ -1,13, ЛИИ -5,16, индекс Кердо - +26,14. Больному проведено рентгенографическое и сонографическое исследования органов брюшной полости с мониторингом первого. При первичном рентгенологическом исследовании выявлено скопление газов по ходу ТК, чаши Клойбера. При УЗИ - петли кишки расширены до 28-29 мм с признаками непроходимости. Интенсивность боли у больного увеличилась и пациенту введен 2% раствор омнопона, через назогастральный зонд - дуоденальное содержимое. Предварительно высказано предположе-

ние о странгуляционном характере непроходимости ТК. Проводилась в/в инфузионная терапия с целью подготовки к операции с добавлением в лечебный комплекс растворов антиоксидантов, концентрированных растворов глюкозы, эссенциальных фосфолипидов по 5,0 мл внутривенно, миотропного спазмолитика - 2% раствора папаверина гидрохлорида 4,0 мл, капельно. Спустя 18 часов проведен мониторинг рентгенологического исследования - уровня жидкости слева в мезогастррии. После проведения комплексной терапии состояние больного существенно изменилось: исчезли боли в животе, тошнота, рвота прекратились, язык - влажный, живот - мягкий, безболезненный; живот - невздутый, симптом Склярова не определяется, кишечные перистальтические звуки неусиленные, ритмичные, средними волнами. Самостоятельно отошли газы. При определении лабораторных показателей получены следующие результаты: лейкоциты - $6,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные - 9%, сегментоядерные - 60%, лимфоциты - 26%, моноциты - 4, ПЛИ - 0,35, ЛИИ -0,30, индекс Кердо - +2,14. Проведено повторное рентгенологическое исследование - жидкость не обнаружена. Продолжается консервативная терапия. Стойкое улучшение. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, лечение больных ОНТК требует педантичного соблюдения диагностическо-лечебного алгоритма и постоянного мониторинга пациентов.

Для исключения пролонгации консервативного лечения у больных ОНТК рекомендуем следующий алгоритм выбора лечения (рис.).

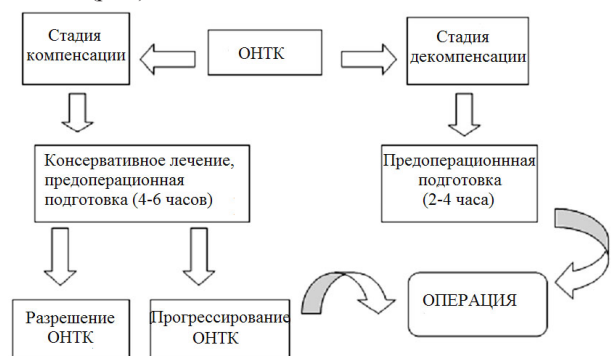


Рис. Алгоритм выбора лечения больных ОНТК

Полученные в результате исследования данные согласуются с мнением Г. Мондора [9] о том, что придерживаться одной клинической схемы, это значит обречь себя во многих случаях на ошибки и поэтому хирург, выбирая метод лечения больных ОНТК, должен учитывать изменения в ТК и имеющуюся конкретную клиническую ситуацию.

Выводы:

1. При поступлении больных в стационар с установленным диагнозом острой непроходимости тонкой кишки рекомендовано определение функционального состояния тонкой кишки у каждого пациента для назначения дифференцированной медикаментозной терапии.

2. При усиленной моторной функции пищеварительного тракта рекомендуется применение препаратов-антагонистов ионов кальция или миотропного спазмолитика, а при ослабленной двигательной активности тонкой кишки - препараты кальция.

3. Показателями эффективности консервативной терапии у больных острой непроходимостью тонкой кишки являются

ся устойчивое восстановление пассажа по пищеварительному каналу, уменьшение уровня интоксикации, объективное улучшение общего состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенедикт В.В. Про значення моніторингу стану неспецифічної резистентності організму у хворих на гостру непрохідність кишки. Збірник матеріалів XVI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства (м. Кам'янець-Подільський, 28 вересня – 01 жовтня 2017). Кам'янець-Подільський, 2017. - С.216.
2. Бойко В.В., Тарабан І.А., Евтушенко Б.О., Евтушенко І.Я. и другие Современное состояние вопроса острой спячной кишечной непроходимости // Харківська хірургічна школа.- 2014.- № 1 (64).- С. 87 - 90.
3. Габриэлян Н.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях / Н.И.Габриэлян, А.А.Дмитриев, Г.П. Кулаков // Клиническая медицина.-1981.- №10.- С. 38 - 42.
4. Кальф-Калиф Я.Я. О гематологической дифференциации различных форм и фаз острого аппендицита /Я.Я. Кальф-Калиф //Хирургия.- 1947.- №7.- С.40 - 43.
5. Кердо И. Индекс, вычисляемый на основе параметров кровообращения для оценки вегетативного тонуса. Спортивна медицина. 2009; 1-2: 33–43.
6. Коробков Д.М. Дискутабельность в выборе оптимального алгоритма хирургического лечения больных с острой тонкокишечной непроходимостью // Новая наука: Проблемы и перспективы. 2016.- С.291-292.
7. Коробко Д.М. Ключевые вопросы ранней диагностики и лечения острой обтурационной тонкокишечной непроходимости // Новая наука: Опыт, традиции, инновации.- 2017.- С.53-55.
8. Меньков А.В., Гаврилов С.В. Острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза: современное состояние проблемы. СТМ, 2013.- С. 109-115.
9. Мондор Г. Неотложная диагностика Рипол Классик, 2013. - 406 с.
10. Моше Шайн Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии /Пер. с англ.под ред. Б.Д.Савчука. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.- 272с.
11. Тамм Т.И., Непомнящий В.В., Дворник И.А., Бардюк А.Я. и другие. Влияние метода УЗИ на результаты лечения больных острой кишечной непроходимостью // Харківська хірургічна школа. – 2015. - № 2. – С. 53 - 56.
12. Тогайбаев А.А. Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело.- 1988.- № 9.- С. 22 - 24.
13. Тотиков В.З., Тотиков З.В., Калицова М. В. и другие. Новые возможности в диагностике и лечении острой спячной обтурационной тонкокишечной непроходимости // Междунарольный научно-исследовательский журнал. – 2016. - № 12 (54) Часть 5. – С. 116 – 118.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
15. Hefny A.F., Corr P., Abu-Zidan F.M. The role of ultrasound in the management of intestinal obstruction. J Emerg Trauma Shock 2012; 5; 84 – 86.
16. Zielinski, M.D., Bannon, M.P., Current Management of Small Bowel Obstruction. Advances in Surgery, 2011; 45(1): 1-29.

SUMMARY

ACUTE SMALL BOWEL OBSTRUCTION. SOME ASPECTS OF CONSERVATIVE TREATMENT

Benedykt V., Korobko L.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

One of the complex problems in urgent abdominal surgery is acute small bowel obstruction (ASBO). The goal of our research is to improve treatment results for patients with ASBO by optimizing their diagnostic and therapeutic algorithm taking into account changes in the small intestine during its obstruction.

We made a complex examination of 56 patients with ASBO who recovered after conservative therapy. Besides common tests, we also checked the severity of intoxication syndrome using the leukocyte intoxication index, middle mass molecules concentration, erythrocyte sorption capacity, comorbidity index, patients' nonspecific resistance, autonomic nervous system, and results of abdominal radiographic and sonographic studies.

There were 45 (80,36%) of patients below 60 years of age; 55 patients were from 60 to 75 years of age - (19,65%). 39 (69.64%) patients were hospitalized on the first day of the disease. 22 (39.29%) were admitted during the first phase of ASBO, the rest - in the second. 53 (94.64%) of cases were functionally compensated. Sympathetic nervous system predominance was observed in 31 (55.56%) of cases. The comorbidity index was 0.8 at the age below 60, while it was increased by 5.45 times at the age 60-74 and by 6.25 times at the age of 75, respectively.

We draw attention to the frequency of clinical, X-ray and sonographic signs of ASBO in these patients. We outlined prognostic criteria that can adequately reflect clinical course of ASBO in unoperated patients and effectiveness of conservative therapy. Depending on the state of the gastrointestinal tract at admission, a differentiated conservative therapy was performed aimed at restoring and normalizing motor activities of the digestive tract. We offered an algorithm for treatment patients with ASBO.

Keywords: small intestine, obstruction, conservative treatment.

РЕЗЮМЕ

ОСТРАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ ТОНКОЙ КИШКИ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Бенедикт В.В., Коробко Л.Р.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я.Горбачевского МОЗ Украины», Украина

Одной из сложных и актуальных проблем urgentной абдоминальной хирургии является острая непроходимость тонкой кишки (ОНТК). Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных острой непроходимостью тонкой кишки путем оптимизации диагностическо – лечебного алгоритма с учетом изменений в тонкой кишке при ее непроходимости.

Комплексно обследовано 56 пациентов после проведения консервативной терапии наступило ее разрешение. Кроме общеклинических методов исследования применяли лейкоцитарный индекс интоксикации для определения выражен-

ности интоксикационного синдрома, концентрации молекул средней массы. Эндogenous интоксикацию выявляли с помощью определения сорбционной способности эритроцитов, неспецифическую резистентность организма - палочкоядерно-лимфоцитарного индекса, индекс коморбидности, состояние вегетативной нервной системы - с использованием индекса Кердо, применялись также рентгенологические и сонографические методы исследования органов брюшной полости. В возрасте до 60 лет было 45 (80,36%) больных. В первые сутки заболевания госпитализированы 39 (69,64%) пациентов. В первый период течения ОНТК поступило 22 (39,29%) пациента, остальные - во второй период заболевания. 53 (94,64%) пациента находились в стадии компенсации функционального состояния. Преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдалось в 31 (55,56%) случае. Индекс коморбидности в возрасте до 59 лет составил 0,8 балла, в 60-74 года он возрастал в 5,45 раз, в старческом возрасте - в 6,25 раз.

Выделены прогностические критерии, адекватно отражающие клиническое течение ОНТК у неоперированных пациентов и эффективность консервативной терапии. В зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта при поступлении проведена дифференцированная консервативная терапия, направленная на восстановление и нормализацию двигательной активности пищеварительного тракта. Предлагается алгоритм выбора лечения больных ОНТК.

რეზიუმე

წვრილი ნაწლავის მწვავე გაუვალობა: კონსერვატიული მკურნალობის ზოგიერთი ასპექტი

ვ. ბენედიქტი, ლ. კორობკო

უმაღლესი განათლების სახელმწიფო დაწესებულება "ი. გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი", უკრაინა

ურგენტული აბდომინალური ქირურგიის ერთ-ერთ რთულ და აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს წვრილი ნაწლავის მწვავე გაუვალობა (წმგ).

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა წვრილი ნაწლავის

მწვავე გაუვალობით ავადმყოფების მკურნალობის გაუმჯობესება, დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ალგორითმის ოპტიმიზაციის გზით და წვრილ ნაწლავში ცვლილებების გათვალისწინებით გაუვალობის დროს.

ნატარებულია კომპლექსური გამოკვლევა 56 წმგ-ით პაციენტის, რომლებსაც კონსერვატიული თერაპიის შემდეგ განუხორციელდათ ნაწლავის დაცლა. გამოყენებული იყო კვლევის დოზადკლინიკური მეთოდები, აგრეთვე ინტოქსიკაციის ლეიკოციტარული ინდექსის გამოყენებით განისაზღვრა ინტოქსიკაციური სინდრომის დონე, საშუალო მასის მოლეკულების კონცენტრაცია, ერთროციტების სორბციული შესაძლებლობა, ავადმყოფის ორგანიზმის არასფეციფიური რეზისტენტობის მდგომარეობა, კომორბიდობის ინდექსი, ვეგეტატიური ნერვული სისტემის მდგომარეობა, მეტკლის ღრუს გამოკვლევის რენტგენოლოგიური და სონოგრაფიული მეთოდები.

შესწავლილია 60 წლის ასაკის 45 (80,36%) პაციენტი, დაავადების განვითარების პირველივე დღეს პოსპიტალიზებული იყო 39 (69,64%), წმგ მიმდინარეობის პირველ პერიოდში მიღებული იყო 22 (39,29%), დანარჩენები დაავადების მეორე პერიოდში. 53 (94,64%) შემთხვევაში ავადმყოფები იმყოფებოდნენ ფუნქციური მდგომარეობის კომპენსაციის სტადიაში. ვეგეტატიური ნერვული სისტემის სიმპტიკური განყოფილების მეტობა აღინიშნებოდა 31 (55,56%). 59 წლამდე ავადმყოფებში კომორბიდობის ინდექსი შეადგენდა 0,8 ქულას, 60-74 წლის ასაკში აღნიშნული მაჩვენებელი იყო 5,45-ჯერ მეტი, ხანდაზმულ ასაკში - 6,25-ჯერ.

დაკვირვება წარმოებდა ამ ავადმყოფების კლინიკურ, სონოგრაფიულ და რენტგენოლოგიურ მაჩვენებლებზე. გამოყოფილია პროგნოზული კრიტერიუმები, რომლებიც ადეკვატურად ასახავენ წმგ-ის კლინიკურ მომდინარეობას არაოპირირებულ პაციენტებში და წარმოადგენენ კონსერვატიული თერაპიის ეფექტურობის მაჩვენებლებს. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მდგომარეობის გათვალისწინებით ავადმყოფის შემოსვლის მომენტში ტარდებოდა დიფერენციული კონსერვატიული თერაპია, რომელიც მიმართული იყო საჭმლის მოსანელებელი ტრაქტის მოძრაობითი აქტივობის აღდგენაზე და ნორმალიზაციაზე. სტატიის ავტორების მიერ შემოთავაზებულია წმგ-ით ავადმყოფების მკურნალობის შერჩევის ალგორითმი.

TREATMENT OF FEMORAL SHAFT FRACTURES IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

Bajelidze G., Vardzakashvili M., Bajelidze M., Zimlitski M.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

There are different methods of treatment of femoral shaft (diaphyseal) fractures of children. Good or satisfactory results can be achieved by conservative as well as operative methods, so no one particular method is used over the other for treatment and which method is best is still controversial. Variety of methods of treatment are explained by the fact that child's bones have a potential of growth and remodeling and this potential is greater in younger children. We should also take into account open

growth plates and still immature vascular status. Furthermore, psychological and social factors also play an important role in the process of selection of methods of treatment.

Several methods of treatment of this pathology include conservative methods (traction and casting) [1-3,7,8] as well as operative methods (osteosynthesis with Titanium elastic intramedullary nails; submuscular or compression plating and external fixator) [4-6,9,11,13-16]. Review of literature reveals two main

Table 1. TEN outcome scoring

	Excellent results	Satisfactory results	Poor results
Leg length inequality	<1.0 cm	<2.0 cm	>2.0 cm
Malalignment	5 degrees	10 degrees	>10 degrees
Pain	non	non	presen
Complication	non	minor and resolved	major complication and/or lasting morbidity
Patients results in TEN's group (n=49)	42	6	1
Patients results in Traction group (n=44)	33	8	3

types of treatment of this pathology at these ages: Spica cast (with or without traction) and osteosynthesis with titanium elastic intramedullary nail (TEN). There are studies, which show a comparison of different methods of treatments. From PubMed database few articles have shown comparisons between two methods in children - skeletal traction followed by Spica cast and osteosynthesis with titanium elastic intramedullary nail. [7,8,14,15,17], but only two article had a focus on preschool age children [8,15].

The goal of our study was to compare two methods of treatment of femoral shaft fractures in preschool children (treatment with spica past following of skeletal traction and osteosynthesis with TEN) to share our experience and to show which one is the more preferable one.

Material and methods. After institutional board approval and written concern, we collected patient data from two large Children's hospitals in Georgia: "M. Iashvili Children's Central Hospital" and "Batumi Mother and Child Healthcare Center". Traditionally in "M Iashvili Children's Central hospital" main method of treatment of preschool children with fractured femoral shaft is osteosynthesis with TEN and in "Batumi Mother and Child Helthcare Center" main treatment is skeletal traction followed with Spica cast. Inclusion criteria were patients aged from 2 to 5 years with fracture of femoral shaft treated with above mentioned two methods. Exclusion criteria were patients with pathological and open fractures, patients with polytrauma and patients, who had femoral fractures by any other reason apart from trauma. We divided patients into two groups according to above mentioned treatment methods and labeled them as a "traction group" and "TEN's group". We collected data about patient's sex, age, mechanism of trauma, methods of treatment, length of hospital stay, early and late complications of treatment, complications that arose when patients started to walk and after walking as well. For the magnitude of complications we used Flynn's TEN outcome scoring (10) method. In order to evaluate the difficulties with home care of patient experienced by the parents or caregivers we created a simple questionnaire and asked them to fill in these forms on follow up before child was allowed to walk. Questions included in the Questionnaire are listed below:

"Please, mention how difficult the process of child care at home was by following criteria: feeding, walking, defecation, urination and hygiene:

1. Very difficult
2. Difficult
3. Mildly difficult"

Results are presented as Mean \pm SD. Difference between groups has been evaluated statistically by two-tailed Student's *t* test. In case of $p < 0.05$, the difference was considered as significant. The distribution of qualitative parameters has

been evaluated by χ^2 -statistics. We used SPSS software, version 21.0 (IBM).

Results and their discussion. From 2013 to 2016 there were total of 93 patients who met inclusion criteria for the study. They were divided into two groups: 44 patients were treated by skeletal traction followed by Spica cast ("traction group") and 49 patients were treated by osteosynthesis with titanium elastic nails ("TEN's group"). Patient's average age was 3 years and 6 months (from 2 to 5). Overall hospital stay was an average of 19 days (ranged from 9 to 29) for the "traction group" and an average of 3 days (ranged from 2 to 7) for the "TEN's group".

According to the scoring criteria of TEN by Flynn, results of complications are recorded in Table 1.

Graphically incidence of complications are shown in Fig. 1.

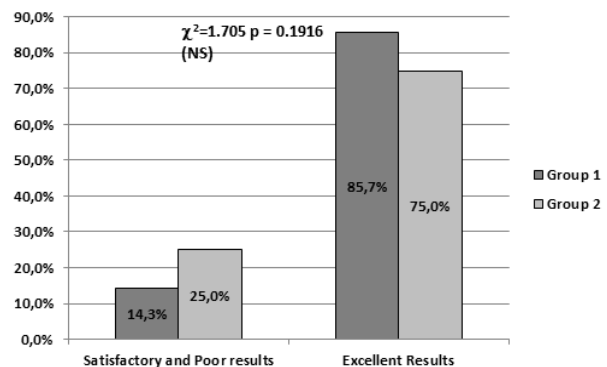


Fig. 1. Incidence of complications in investigated groups (group 1 is "TEN's group" and group 2 - "traction group")

One patient in "TEN's group" with poor result was 3 year old boy with spiral fracture of femoral diaphysis, who developed pain after he started walking after 5 weeks from operation. After 3 months from the operation one of the elastic nails from the lateral side cut out through skin. Because fracture was already healed, the nail was taken out without general anesthesia.

In "traction group" all 3 poor results were connected with pain, conducted by spica cast and skin laceration. The problem was from bed caring of parents, which resulted in poor hygiene and all 3 patients required cast changing and skin care.

We allowed partial weight bearing to patients treated with TEN on average after 4,67 weeks (ranged from 3 to 6 weeks) and to patients in "traction group" on average after 5,68 weeks (ranged from 4 to 8 weeks). Result of partial weight bearing graphically is shown in Fig. 2.

Statistical analysis of patients' care at home before they started to walk also showed significant difference between two groups of patients and results are shown graphically in Fig 3.

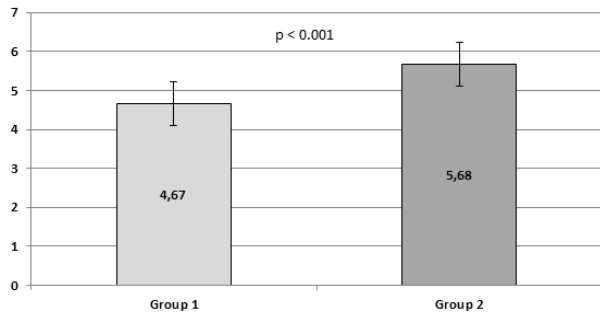


Fig. 2. Loading starting period (weeks) in investigated groups (group 1 is "TEN's group" and group 2 - "traction group")

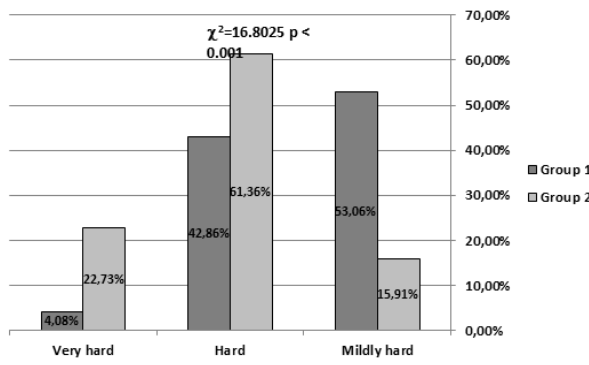


Fig. 3. Evaluation of Patient Care in investigated groups (group 1 is "TEN's group" and group 2 - "traction group")

The diagram shows that taking care of patients treated with surgical method is less difficult than of those treated with conservative method.

There was no case of infection, delayed union or nonunion for all 93 patients. 42 patients out of 44 in the "traction group" had final follow up after one year from fracture and all of them were doing well without problems. All 49 patients from "TEN,s group" underwent second operation of removing the nails averagely after 8,5 month (range from 6 to 11 month) without complications.

The main line of treatment of femoral shaft fractures in preschool children during the millennia was traction (skeletal or soft) followed by spica cast immobilization. Recently traction methods are abandoned in many institution and patients are treated by immediate spica cast application. But some hospitals are traditionally continuing the traction before casting. There are also some indications for previous traction which can decrease rate of some complications such as femur shortening and loos of reduction from immediate casting.

Flexible intramedullary nailing nowadays is rapidly becoming a popular alternative method to the conservative treatment including in preschool children as well.

In 2004 Hae-Ryong Song et al. [11] published retrospective study and compare traction group with TEN's group. They analyzed total of fifty-one femoral shaft fractures data (24 in traction group and 27 in TEN's group). All fractures healed without delayed union. No patient had functional limitation on final follow up. Two patients had superficial skin infection in the traction group. Three patients had skin irritation at the insertion site of the nail in TEN's group. The average time for partial weight bearing was 75,6 days for traction group and 52,5 days for TENS group. According the Flynn et al. at the traction group 9 had excellent results, 11 were satisfactory and 4 were poor; in

TEN's group 19 were excellent, 7 – satisfactory and 1 – poor. Finally they concluded that femoral shaft fracture in this age can be safer with flexible intramedullary nailing.

Rapp M. et al. in their paper [15], published in 2016, compared different methods of treatment of femoral shaft fractures in small ages of children, including traction followed by spica cast and operation by TEN. They concluded that in group of children with an age of 3 years there is no clear evidence, that either nonoperative or operative treatment is preferable, but in children with age 4-5 years operation with TEN is preferable method of treatment with better short term outcome.

Yasser Assaghir [9] in his article analyzed two groups of preschool- ages patients- 52 patient of TEN's group and 52 were treated by immediate spica cast application. The study shows that there is no significant difference in the main hospital stay time between two groups, but time of weight bearing was significantly shorter in TEN's group. The Flynn score did not correlate with clinical outcome, because only three cases had poor score from 52 patients treated by immediate spica cast. They concluded that TEN is a safe alternative to spica cast.

Lea Bopst et al [12] reported results from 72 children (main age 4.1 years) with 73 femur fractures treated by flexible intramedullary nailing. Overall hospital length of stay was 9.1 days. Early postoperative complications were distal nail exteriorization in 9 patients which were mainly treated by nail shortening on an outpatient basis. Rotational abnormality was seen in one child and one child had a local skin infection.

Conclusion. Besides many kinds of treatments in Preschool children for femoral shaft fractures Osteosynthesis by titanium elastic intramedullary nail remains excellent choice for treatment of this pathology. There is statistically significant shorter period for starting to walk compared to patients, who were treated by traction and spica cast. Also patient care at home was significantly less hard in patients who were treated operatively.

REFERENCES

- Alhefzi A, Alshammari D, Bund L et al. Anatomical and functional evaluation of the diaphyseal femoral fractures in children under 6 years old. *Acta Orthop Belg.* 2016 Dec; 82(4): 854-860.
- Allen BL jr., Schoch EP III, Emery FE. Immediate spica cast system for femoral shaft fractures in infants and children. *South Med J* 1978; 71: 18-22.
- Assaghir YM: Titanium elastic nail in femur fractures as an alternative to spica cast in preschoolers. *J Child Orthop.* 2012; 6(6):505-11.
- Blasier RD, Aronson J, Tursky EA. External fixation of pediatric femur fractures. *J Pediatr Orthop* 1997; 17:342-346.
- Bopst, Lea MD; Reinberg, Olivier MD; et al. femur fracture in Preschool Children: Experience with Flexible Intramedullary Nailing in 72 Children. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2007; 27(3):299-303.
- Caird MS, Mueller KA, Farley FA. Compression plating of pediatric femoral shaft fractures. *J Pediatr Orthop* 2003; 23:448-452.
- Flynn JM, Luedtke LM, Ganley TJ, Dawson J, Davidson RS, Dormans JP, Ecker ML, Gregg JR, Horn BD, Drummond DS. Comparison of titanium elastic nails with traction and a spica cast to treat femoral fractures in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86-A(4):770-7.
- Hae-Ryong Song, Chang-Wug Oh et al. Treatment of femoral shaft fractures in young children: comparison between conservative treatment and retrograde flexible nailing. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2004; 13: 275-280.

9. Imam MA, Negida AS, Elgebaly A. Titanium Elastic Nails Versus Spica Cast in Pediatric Femoral Shaft Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis of 1012 Patients. Arch Bone Jt Surg. 2018; 6(3):176-188.
11. Metaizeau JP. Stable elastic intramedullary nailing for fractures of the femur in children. J Bone Joint Surg Br 2004; 86:954-957.
12. Michael J. Hefferman, J. Eric Gordon et al. Treatment of Femur Fractures in young children: A Multicenter Comparison of Flexible Intramedullary Nails to Spica Casting in Young Children Aged 2 to 6 Years. J Pediatr Orthop 2015; 35:126-129.
13. Mortier D, De RK. Flexible intramedullary nailing in the treatment of diaphyseal fractures of the femur in preschool children. Acta Orthop Belg 2008; 74: 190-194.
14. Nascimento FP, Santili C. Flexible intramedullary nails with traction versus plaster cast for treating femoral shaft fractures in children: comparative retrospective study. Sao Paulo Med J. 2013;131(1):5-12.
15. Rapp M, Kaiser MM, Grauel F et al. Femoral shaft fractures in young children (<5 years of age): operative and non-operative treatments in clinical practice. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016; 42(6):719-724.
16. Sela Y, Hershkovich O, Sher-Lurie N, Schindler A, Givon U. Pediatric femoral shaft fractures: treatment strategies according to age--13 years of experience in one medical center. J Orthop Surg Res. 2013;8:2.
17. Soleimanpour J, Ganjpour J, Rouhani S, Goldust M. Comparison of titanium elastic nail with traction and spica cast in treatment of children's femoral shaft fractures. Pak J Biol Sci. 2013; 16(8):391-5.

SUMMARY

TREATMENT OF FEMORAL SHAFT FRACTURES IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

Bajelidze G., Vardzukashvili M., Bajelidze M., Zimlitski M.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

There are several methods of treatment of femoral shaft fractures in small age children (from 2 to 5 years of age). Aim of our study was to compare two of them: skeletal traction followed by spica cast and osteosynthesis by Titanium elastic intramedullary nails.

We analyzed and compared 93 patient's data from which 44 patients were treated by skeletal traction followed by Spica cast ("traction group") and 49 patients were treated by osteosynthesis with titanium elastic nails ("TEN's group"). According to Flynn's scoring criteria for TEN there was not statistically significant difference between groups: in "traction group" 33 patient had excellent results, 8 patient - satisfactory and 3 patient - poor results; in "TEN's group" 42 patient had excellent results, 6 patient - satisfactory and 1 patient - poor result. There was statistically significant difference between groups according to the beginning partial weight bearing for patient after treatment - 4,67 weeks for "TEN's group" and 5,68 for the "traction group". We created questionnaire for parents and caregivers about difficulties of patients' care at home before they start to walk and there was also significant difference which showed that care for patient in "TEN's group" wasn't as difficult as for patients in "traction group". There was no case of infection, delayed union or nonunion in all of the 93 patients.

We concluded that osteosynthesis by titanium elastic intra-

medullary nail remains excellent choice of treatment for this pathology and it can be successfully used as alternative for conservative treatment in this age of patient's.

Keywords: Femoral diaphyseal fracture; preschool age; traction and casting; titanium elastic intramedullary nail.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Баджелидзе Г.Т., Вардзукашвили М.В., Баджелидзе М.Г., Зимлицкий М.Г.

Медицинский университет им. Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия

Существует несколько методов лечения переломов бедренной кости у детей младшего возраста - от 2 до 5 лет. Целью исследования явилось сравнение двух методов лечения переломов бедренной кости: скелетное вытяжение с последующим наложением гипса и остеосинтез эластичными интрамедуллярными стержнями титана.

Проанализированы и сравнены данные 93 пациентов, из них 44 пациента получали лечение скелетным вытяжением с последующим наложением гипса («группа вытяжения») и 49 пациентов - остеосинтезом с эластичными титановыми стержнями («группа TEN»). Согласно «критериям оценки Флинна», между группами статистически значимой разницы не выявлено: в «группе вытяжения» 33 пациента имели отличные результаты, 8 пациентов - удовлетворительные и 3 пациента - плохие; в группе TEN 42 пациента имели отличные результаты, 6 пациентов - удовлетворительные и 1 пациент - плохой результат. Выявлена статистически значимая разница между группами в показателях восстановления двигательной активности: для «группы TEN» - спустя 4,67 недели, для «группы вытяжения» - 5,68 недель. Согласно данным анкеты, разработанной авторами, для родителей и лиц, обеспечивающих уход за пациентами дома до того как они начали ходить, выявлено значительное различие: в «группе вытяжения» уход за пациентом был более сложным, чем в «группе TEN». В целом, у 93 пациентов ни одного случая инфекции, задержания сращения или несращения не выявлено.

В результате исследования авторы пришли к выводу, что остеосинтез с помощью эластичного интрамедуллярного стержня из титана является отличным выбором для лечения переломов бедренной кости и может быть успешно использован в качестве альтернативы консервативному лечению пациента в детей в дошкольном возрасте.

რეზიუმე

ბარბაქის დიაფიზის მოტეხილობის მკურნალობა სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში

გ. ბაჯელიძე, მ. ვარძუკაშვილი, მ. ბაჯელიძე, მ. ზიმლიცკი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

მცირე ასაკის ბავშვებში - 2-დან 5 წლამდე, ბარბაქის დიაფიზის მოტეხილობის მკურნალობა შესა-

ძლებელია სხვადასხვა მეთოდებით. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ამ მეთოდებიდან ორი მეთოდის ეფექტურობის შეფასება: მკურნალობა ჩონჩხოვანი დაჭიმვით და თაბაშირით იმობილიზაციით და მკურნალობა ტიტანის ელასტიური ინტრამედულური ღეროებით ოსტეოსინთეზით.

გაანალიზებული და შედარებულია 93 პაციენტის მონაცემები, რომელთაგანაც 44 პაციენტს ჩატარდა ჩონჩხოვანი დაჭიმვა და თაბაშირით იმობილიზაცია ("დაჭიმვის ჯგუფი"), ხოლო 49 პაციენტს - ოსტეოსინთეზი ტიტანის ინტრამედულური ელასტიური ღეროებით ("ღეროების ჯგუფი"). მკურნალობის გამოსავლის "ფუნქციონირებით შეფასების" მიხედვით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ზემოთხსენებული ჯგუფებს შორის მკურნალობის ეფექტურობაში არ გამოვლინდა: "დაჭიმვის ჯგუფში" 33 პაციენტს ჰქონდა კარგი შედეგი, 8 პაციენტს დამაკმაყოფილებელი, 3 პაციენტს - ცუდი შედეგი; "ღეროების ჯგუფში" 42 პაციენტს აღენიშნა კარგი, 6 პა-

ციენტს - დამაკმაყოფილებელი, 1 პაციენტს - ცუდი შედეგი. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება აღინიშნა მკურნალობის შემდეგ პაციენტთა მიერ სიარულის დაწყების ვადების მხრივ: "დაჭიმვის ჯგუფში" პაციენტებმა სიარული დაიწყეს, საშუალოდ, 5,68 კვირის შემდეგ, ხოლო "ღეროების ჯგუფში" - 4,67 კვირის შემდეგ. ასევე, პოსპიტალიზაციის შემდგომ პაციენტთა სახლში მომვლელთა მიერ შევსებული კითხვარით გაირკვა, რომ იმ პაციენტთა მოვლა, რომლებიც განეკუთვნებოდნენ "დაჭიმვის ჯგუფს" უფრო მეტად რთული იყო ვიდრე პაციენტებისა "ღეროების ჯგუფიდან".

შედეგად ავტორები დაასკვნა, რომ აღნიშნული ასაკის ბავშვებში ბარძაყის ღიაფიზის მოტეხილობის ტიტანის ინტრამედულური ელასტიური ღეროებით ოსტეოსინთეზი წარმოადგენს მკურნალობის ბრწყინვალე მეთოდს და შეიძლება წარმატებით იქნას გამოყენებული როგორც კონსერვატიული მკურნალობის ალტერნატივა.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Баиндурашвили Л.З., Мизандари М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
ООО «Ниу госпиталь», отделение диагностики и интервенционной радиологии, Грузия*

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) повреждения плечевого сустава (ПС) являются наиболее частой причиной потери трудоспособности и инвалидизации населения всего мира [1,24]. Травматические повреждения плечевого сустава вызваны различными повреждениями: ушибами, вывихами, переломами и разрывам сухожилий мышц вращательной манжеты плеча (ВМП)[2].

Одним из наиболее существенных факторов, влияющих на эффективность лечения повреждений ПС и прогноз, является полная и своевременная диагностика, особенно на ранних стадиях патологического процесса. Диагностика патологии ВМП проводится посредством ультразвукового исследования, так как рентгенологические методы не информативны для диагностики патологии мягких тканей и их применение целесообразно лишь для исключения патологии костей [4].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является достаточно информативным методом, но оно не имеет тех возможностей, которые характерны для ультрасонографического исследования, предоставляющего возможность провести обследование в реальном режиме времени, что является решающим в дифференциации массивного частичного поражения и полного разрыва сухожилия [6]. При этом МРТ значительно дороже и в ряде случаев материально недоступен для определенных слоев населения.

В процессе менеджмента заболеваний плечевого сустава задействованы различные медицинские дисциплины: медицина общей практики, физиотерапия, ортопедическая хирургия, ревматология, спортивная медицина, медицина реабилитации и радиология. Для каждой из этих дисциплин диагноз пациентов с заболеваниями плеч - важная проблема.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - обладает наиболее высокой тканевой контрастностью, что делает метод высокоэффективным в диагностике повреждений, в том числе мягких тканей, о чем свидетельствует высокий процент совпадений данных МРТ и результатов оперативных вмешательств. На этом основана целесообразность проведения МРТ ПС в предоперационном периоде. Значительными недостатками метода являются высокая цена, длительность исследования, наличие кардиостимулятора, металлических имплантов, клаустрофобия делают исследование невозможным [8-11].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) обладает высокой эффективностью в оценке состояния структур ВМП, так как позволяет выполнять сканирование с функциональными пробами, с высокой точностью оценивать состояние мягких тканей. Отсутствие противопоказаний и лучевой нагрузки делает УЗИ методом первичного скрининга и позволяет применять его при многократном наблюдении в динамике. Однако, наряду с несомненными достоинствами, УЗИ имеет и определенные ограничения: ограничение в исследовании костной ткани, проблема проникновения в кость, из-за чего ограничена визуализация самой кости и костью экранированных структур, также невозможность исследования при наложении гипсовой повязки. [12,13].

Целью исследования явилось установление диагностической ценности ультразвукового исследования в диагностике повреждений плечевого сустава.

Материал и методы. Обследованы 100 пациентов с жалобами на повреждение ПС (46 мужчин, 54 женщин, возраст - 57.56 ± 12.88 лет), они включали травматические, де-

генеративно-дистрофические и воспалительные патологии (тендинит, тендиноз, тендинопатия, субакромио-субделтоидный бурсит). У всех было проведено УЗИ на аппарате TOSHIBA хario XG с датчиком 7.5-12 мГц с доплерографии (цветной, энергетический) в поперечных и сагиттальных срезах. Оценена толщина (диффузная, локальная), структура и состояние контуров основных сухожилий плечевого сустава во время вышеупомянутых патологий. 23 пациентам проведено МРТ (MRI-1.5 TESLA, TOSHIBA), которая была использована, как метод «золотого стандарта». С помощью МРТ было оценена толщина (диффузная, локальная) сухожилий, их структура и состояние контуров в 3 режимах (T1, T2 и PDFs). сравнивались результаты исследований УЗИ и МРТ, чтобы определить диагностическую УЗИ, что важно для своевременного и эффективного лечения.

В таблице 1 приведены характеристики и математические формулы их вычисления, которые применены для оценки диагностической ценности УЗИ: чувствительность (Sensitivity - Se), специфичность (Specificity - Sp), отношение вероятности положительного результата (Positive Likelihood Ratio - PRL), отношение вероятности отрицательного результата (Negative Likelihood Ratio - NRL), преваленс заболевания (ПЗ), Величина положительного прогноза (Positive Predictive Value - PPV), Величина отрицательного прогноза (Negative Predictive Value - NPV) и диагностическая точность (Accuracy - Ac).

Таблица 1. Характеристики и математические формулы их вычисления, которые применены для оценки диагностической ценности УЗИ

Параметр	Формула
чувствительность Se	$\frac{a}{a+b}$
специфичность Sp	$\frac{d}{c+d}$
отношение вероятности положительного результата PLR	$\frac{\text{чувствительность}}{1 - \text{специфичность}}$
отношение вероятности отрицательного результата NLR	$\frac{1 - \text{чувствительность}}{\text{специфичность}}$
преваленс заболевания DP	$\frac{a+b}{a+b+c+d}$
Величина положительного прогноза PPV	$\frac{a}{a+c}$
Величина отрицательного прогноза NPV	$\frac{d}{b+d}$
диагностическая точность Ac	$\frac{a+d}{a+b+c+d}$

символ *a* – количество истинно положительных результатов, символ *b* – количество ложно отрицательных результатов, символ *c* – количество ложно положительных результатов, символ *d* – количество истинно отрицательных результатов

Таблица 2. Оценка измерения толщины сухожилий

Top of Form

Тест	Повреждение подтвердилось	Повреждение не подтвердилось		всего
		n=	n=	
положительный	истинный	a=19	ложный c=1	a + c = 20
отрицательный	ложный b=1		истинный d=2	b + d = 3
Всего		a+b=20	c+d=3	

Bottom of Form

Параметр	Величина	95% интервалы достоверности (95% CI)
чувствительность Se	95.00%	75.13% to 99.87%
специфичность Sp	66.67 %	9.43% to 99.16%
отношение вероятности положительного результата PLR	2.85	0.57 to 14.17
отношение вероятности отрицательного результата NLR	0.08	0.01 to 0.60
преваленс заболевания DP	86.96%	66.41% to 97.22%
Величина положительного прогноза PPV	95.00%	79.26% to 98.95%
Величина отрицательного прогноза NPV	66.67 %	20.13% to 94.07%
диагностическая точность Ac	91.30%	71.96% to 98.93%

Результаты и их обсуждение. Для оценки диагностической ценности УЗИ при определении измеряемых параметров проведено сопоставление с данными МРТ. Результаты сопоставления параметра «толщина сухожилия» приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что сравнительно высокими являются показатели чувствительности и диагностической точности, статистически достоверным проявляет себя показатель NLR. Результаты сопоставления параметра „структура сухожилия“ приведены в таблице 3.

Таблица 3. Оценка измерения структуры сухожилий

Top of Form					
Тест	Повреждение подтвердилось		Повреждение не подтвердилось		всего
		n=		n=	
положительный	истинный	a=16	Истинный	c=2	a + c = 18
отрицательный	Ложный	b=3	Ложный	d=2	b + d = 5
Всего		a+b=19		c+d=4	

Bottom of Form		
Повреждение	Величина	95% интервалы достоверности (95% CI)
чувствительность Se	94.74%	75.13% to 99.87%
специфичность Sp	50.00 %	9.43% to 99.16%
отношение вероятности положительного результата PLR	1.89	0.57 to 14.17
отношение вероятности отрицательного результата NLR	0.11	0.01 to 0.60
преваленс заболевания DP	82.61%	66.41% to 97.22%
Величина положительного прогноза PPV	90.00%	79.26% to 98.95%
Величина отрицательного прогноза NPV	66.67%	20.13% to 94.07%
диагностическая точность Ac	86.96%	71.96% to 98.93%

Из таблицы 3 видно, что сравнительно высокими являются показатели чувствительности и диагностической точности, статистически достоверным проявляет себя опять

показатель NLR. Результаты сопоставления параметра „контуры сухожилия“ в исследовании представлены в таблице 4.

Таблица 4. Оценка измерения контуров сухожилий

Top of Form					
Тест	Повреждение подтвердилось		Повреждение не подтвердилось		Всего
		n=		n=	
Положительный	истинный	a=19	истинный	c=1	a + c = 20
Отрицательный	Ложный	b=1	Ложный	d=2	b + d = 3
Всего		a+b=20		c+d=3	

Bottom of Form		
Параметр	Величина	95% интервалы достоверности (95% CI)
чувствительность Se	95.00%	75.13% to 99.87%
специфичность Sp	66.67 %	9.43% to 99.16%
отношение вероятности положительного результата PLR	2.85	0.57 to 14.17
отношение вероятности отрицательного результата NLR	0.08	0.01 to 0.60
преваленс заболевания DP	86.96%	66.41% to 97.22%
Величина положительного прогноза PPV	95.00%	79.26% to 98.95%
Величина отрицательного прогноза NPV	66.67 %	20.13% to 94.07%
диагностическая точность Ac	91.30%	71.96% to 98.93%

Из таблицы 4 видно, что сравнительно высокими являются показатели чувствительности и диагностической точности, статистически достоверным опять проявляет себя показатель NLR.

Оценка эффективности УЗИ при исследовании поврежденных ПС не так многочисленна. УЗИ обладает высокой эффективностью в оценке состояния структур ВМП, так как позволяет оценивать с высокой точностью состояние мягких тканей.

Ottenheim PR и соавт. [14] в своей обзорной статье идентифицировали данные для тендинопатии, кальцифицирующего тендонита, субакромиального бурсита и утолщения сухожилий. Результаты указывали на высокую диагностическую точность УЗИ для большинства таких нарушений.

Тесты с высокой чувствительностью и маленьким NLR являются полезными данными для исключения болезни – т.е. отрицательный результат указывает, что болезнь вряд ли присутствует. Тесты с высокой спецификой и высокие PLR

являются полезными данными для управления при болезни - то есть, положительный тест указывает, что болезнь, вероятно, присутствует [15].

Отношения вероятности подводят итог, насколько больше (или меньше) будет конкретный результат обследования у пациентов с вероятными нарушениями по сравнению с лицами без этих нарушений. Как полагают Deeks JJ и Altman DG, PLR выше 10 и NLR ниже 0.1 представляет достоверные свидетельства, для точной постановки диагноза [16].

УЗИ имеет превосходную Ас (с очень узкой 95% CI) при диагностике утолщения сухожилий. Полное утолщение диагностируется более точно, чем частичное (PLR для полного утолщения 2.42 раза больше чем для частичного). Хотя, NLR для частичного утолщения меньше 0.05. Для частично утолщенных сухожилий, некоторые исследования показали низкую чувствительность (<0.60), что может быть обусловлено малым количеством обследованных, прогрессированием заболевания и/или его верификацией [17-20].

Здесь же следует отметить, что эффективность УЗИ в стационарных и амбулаторных учреждениях практически одинаковы.

МРТ и МР артрография тоже могут быть применены для диагностики повреждений ПС. Авторы исследования de Jesus JO, Parker L, Frangos AJ, Nazarian LN [21] показали, что чувствительность УЗИ в стационарных учреждениях при диагностике полного и частичного утолщения сухожилий составляла 93% и 92%, соответственно.

Полученные нами результаты и литературные данные показывают, что в связи с затрато-эффективностью УЗИ полностью может быть применено для первичной диагностики повреждений ПС, а МРТ и МР артрография должны быть зарезервированы для стационара, чтобы выявить сопутствующие аномалии для хирургического и другого вмешательства [21-24].

Исходя из полученных результатов можно заключить, что УЗИ характеризуется статистически достоверно высокой чувствительностью, сравнительно умеренной специфичностью и высокой диагностической точностью при диагностике повреждений плечевого сустава. Следует отметить, что статистически достоверной, в основном, является показатель вероятности отрицательного результата. УЗИ полностью может быть применено для первичной диагностики повреждений ПС, МРТ и МР артрография должны быть проведены для исключения сопутствующих патологий при планировании хирургического и/или других вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

- Ottenheim RP, Calls WJ, Winklers B, Weijers RE, de Bie RA, Dinant GJ. Ultrasound imaging to tailor the treatment of acute shoulder pain: a randomised controlled trial in general practice. *BMJ Open* 2016, 6:e011048.
- Tangrood ZJ, Gisselman AS, Sole G, Ribeiro DC. Clinical course of pain and disability in patients with subacromial shoulder pain: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2018, 8:e019393.
- Lenza M, Buchbinder R, Takwoingi Y, Johnston RV, Hanchard NC, Faloppa F. Magnetic resonance imaging, magnetic resonance arthrography and ultrasonography for assessing rotator cuff tears in people with shoulder pain for whom surgery is being considered. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 9:CD009020.
- Брюханов А.В., Васильев А.Ю. Магнитно-резонансная томография в остеологии. - М., 2006. - 200 с.
- Sella GDV, Miyazaki AN, Nico MAC, Filho GH, Silva LA, Checchia SL. Study on the anatomic relationship between the clavicle and the coracoid process using computed tomography scans of the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017, 26(10):1740-1747.
- Fritz J, Fishman EK, Fayad LM. MDCT Arthrography of the Shoulder. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2014, 18(4):343-351.
- Sasanuma H, Sugimoto H, Iijima Y, Kanaya Y, Saito T, Takeshita K. Blood flow evaluation by dynamic magnetic resonance imaging of symptomatic rotator cuff tears and frozen shoulders. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018, pii:S1058-2746(18):30424-30425.
- Grainger AJ. Direct MR arthrography: a review of current use. *Clin Radiol*. 2000, 55(3):163-176.
- Kompel AJ, Li X, Guermazi A, Murakami AM. Radiographic Evaluation of Patients with Anterior Shoulder Instability. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017, 10(4):425-433.
- Agee T, Shapiro M, Williams D. Comparison of high-field-strength versus low-field-strength MRI of the shoulder. *AJR Am J Roentgenol*. 2003, 181(5):1211-1215.
- Waldt S, Burkart A, Imhoff AB, Bruegel M, Rummeny EJ, Woertler K. Anterior shoulder instability: accuracy of MR arthrography in the classification of anteroinferior labroligamentous injuries. *Radiology*. 2005, 237(2):578-583.
- Baudi P, Rebuzzi M, Matino G, Catani F. Imaging of the Unstable Shoulder. *Open Orthop J*. 2017, 11:882-896.
- Pavic R, Margetic P, Bencic M, Brnadic RL. Diagnostic value of US, MR and MR arthrography in shoulder instability. *Injury*. 2013, 44 Suppl 3:S26-32.
- Ottenheim RP, Jansen MJ, Bart Staal J, van den Bruel A, Weijers RE, de Bie RA, Dinant GJ. Accuracy of Diagnostic Ultrasound in Patients With Suspected Subacromial Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2010, 91:1616-1625.
- Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 1994, 308:1552.
- Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004, 329:168-169.
- Tse AK, Lam PH, Walton JR, Hackett L, Murrell GA. Ultrasound determination of rotator cuff tear reparability. *Shoulder Elbow*. 2016, 8(1):14-21.
- Hanchard NC, Lenza M, Handoll HH, Takwoingi Y. Physical tests for shoulder impingements and local lesions of bursa, tendon or labrum that may accompany impingement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD007427
- Singh A, Thukral CL, Gupta K, Singh MI, Lata S, Arora RK. Role and Correlation of High Resolution Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Evaluation of Patients with Shoulder Pain. *Pol J Radiol*. 2017, 82:410-417.
- Fischer CA, Weber MA, Neubecker C, Bruckner T, Tanner M, Zeifang F. Ultrasound vs. MRI in the assessment of rotator cuff structure prior to shoulder arthroplasty. *J Orthop*. 2015, 12(1):23-30.
- de Jesus JO, Parker L, Frangos AJ, Nazarian LN. Accuracy of MRI, MR arthrography, and ultrasound in the diagnosis of rotator cuff tears: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2009, 192:1701-1707.
- Lee MH, Sheehan SE, Orwin JF, Lee KS. Comprehensive Shoulder US Examination: A Standardized Approach with Multimodality Correlation for Common Shoulder Disease. *Radiographics*. October 2016; 36(6): 1606-1627.
- Matava MJ, Purcell DB, Rudzki JR. Partial-thickness rotator cuff tears. *Am J Sports Med* 2005, 33:1405-1417.
- Spargoli G. Supraspinatus Tendon Pathomechanics: A Current Concepts Review. *Int J Sports Phys Ther*. 2018; 13(6):1083-1094.

SUMMARY

OPPORTUNITIES OF ULTRASOUND IMAGING FOR VISUALIZATION OF THE SHOULDER JOINT PATHOLOGICAL CHANGES

Baindurashvili L., Mizandari M.

*Tbilisi State Medical University, Department Interventional Radiology;
LTD "New Hospitals", Department of Diagnostic & Interventional Radiology, Georgia*

Aim of investigation - the assessment of opportunities of ultrasound (US) imaging for visualization of the shoulder joint pathological changes.

100 patients with the pathologies of shoulder joint have been investigated, they included traumatic, degenerative -dystrophic and inflammatory pathologies (tendinitis, tendinosis, tendinopathy, subacromial-subdelatoid bursitis). Ultrasound study performed on ultrasound TOSHIBA xario XG by high linear probe (7.5-12.0 MHz) with dopplerography (color, energetic), transverse and sagittal planes. It has been evaluated the thickness (diffuse, local), echostructure, continuity of contours of main shoulder joint tendons in above mentioned pathologies, in order to study their diagnostic values. 23 patients have been investigated by MRI which was used as "gold standard". The thickness, structure and continuity of contours of tendons have been evaluated by MRI in following regimes: T1, T2 and PDFs. In the study group the comparative results of ultrasound and MRI research were compared to determine the high diagnostic reliability of US, which is important for timely and effective treatment. The evaluation of US diagnostic accuracy for tendon thickness showed that the sensitivity was 95.00%, specificity -

66.67%, and diagnostic accuracy - 91.30%. It should be noted that negative likelihood ratio (NLR) is significant and equals to 0.08 (95% CI - 0.01÷0.60). The assessment of US diagnostic accuracy for tendon echostructure showed that the sensitivity was 94.74%, specificity - 50.00%, and diagnostic accuracy - 86.96%. It should be noted that negative likelihood ratio (NLR) is significant and equals to 0.11 (95% CI - 0.01÷0.60). The sensitivity of the evaluation of continuity of contours by US was 95.00%, specificity - 66.67%, diagnostic accuracy - 91.30%. It should be noted that negative likelihood ratio (NLR) is significant and equals to 0.08 (95% CI - 0.01÷0.60).

On the basis of obtained results we can conclude that US may be characterized by high sensitivity, moderate specificity and high diagnostic accuracy for diagnostics of shoulder joint pathologies. It should be noted that mainly NLR is significant features for this imaging technique. US can be used in primary outpatient diagnostics, MRI and MR-arthrography should be performed in the hospital, to reveal the accompanying anomalies when planning surgical and/or other interventions.

Keywords: tendinitis, tendinosis, tendinopathy, subacromial-subdelatoid bursitis, SST, IST, SASDB, BT.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Баиндурашвили Л.З., Мизандари М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
ООО «Нью госпиталь», отделение диагностики и интервенционной радиологии, Грузия*

Целью исследования явилось установление диагностической ценности ультразвукового исследования в диагностике повреждений плечевого сустава.

Обследованы 100 пациентов с жалобами на повреждение плечевого сустава (ПС) (46 мужчин, 54 женщин, возраст - 57.56±12.88 лет) они включали травматические, дегенеративно-дистрофические и воспалительные патологии (тендинит, тендиноз, тендинопатия, субакромио-субделатойдный бурсит). У всех было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате TOSHIBA xario XG с датчиком 7.5-12 мГц с доплерографии (цветной, энергетической) в поперечных и сагиттальных срезах. Была оценена толщина (диффузный, локальный), структура, экзогенность и состояние контуров основных сухожилий плечевого сустава во время вышеупомянутых патологий. 23 пациента сделали МРТ (MRI- 1.5 TESLA, TOSHIBA), которая была использована, как метод «золотого стандарта». С помощью МРТ было оценено толщина (диффузный, локальный) сухожилий, их структура, интенсивность и состояние контуров в 3 режимах (T1, T2 и PDFs). сравнивались результаты исследований УЗИ и МРТ, чтобы определить высокое диагно-

стическое надежность УЗИ, что важно для своевременного и эффективного лечения.

УЗИ для утолщения сухожилий характеризуется сравнительно высокими показателями чувствительности (95.00%) и диагностической точности (91.30%), статистически достоверной проявляет себя показатель NLR=0.08 (95% CI - 0.01÷0.60). Оценка измерения структуры сухожилий показал, что чувствительность составляет 94.74%, диагностическая точность - 86.96%, статистически достоверной проявляет себя показатель NLR=0.11 (95% CI - 0.01÷0.60). УЗИ для контуров сухожилий - чувствительность составляет 95.00%, диагностическая точность - 91.30%, статистически достоверной проявляет себя показатель NLR=0.08 (95% CI - 0.01÷0.60).

Исходя из полученных результатов можно заключить, что УЗИ характеризуется статистически достоверно высокой чувствительностью, сравнительно умеренной специфичностью и высокой диагностической точностью при диагностике повреждений плечевого сустава. Следует отметить, что статистически достоверной, в основном, является показатель вероятности отрицательного

результата. УЗИ полностью может быть применено для первичной диагностики повреждений ПС, МРТ и МР артрография должны быть проведены для исключения сопутствующих патологий при планировании хирургического и/или других вмешательств.

რეზიუმე

ულტრაბგერით კვლევის შესაძლებლობების შეფასება მხრის სახსრის დაზიანებათა გამოვლენაში

ლ. ბაინდურაშვილი, მ. მიზანდარი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინტერვენციული რადიოლოგიის დეპარტამენტი; შპს "ნიუ ჰოსპიტალსი", დიაგნოსტიკისა და ინტერვენციული რადიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

მიზანი - ულტრაბგერითი (უბგ) კვლევის შესაძლებლობების შესწავლა მხრის სახსრის დაზიანებათა გამოვლენაში.

კვლევაში მონაწილეობდა 100 პაციენტი, რომელთაც აღინიშნებოდათ მხრის სახსრის პათოლოგია (46 მამაკაცი, 54 ქალი; საშ. ასაკი 57.56 ± 12.88 წ.), მათში შედიოდა ტრავმული, დეგენერაციული-დისტროფიული და ანთებითი პათოლოგიები (ტენდინიტი, ტენდინოზი, ტენდინოპათია, სუბაკრომიულ-სუბდელტოიდური ბურსიტი). ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ულტრასონოგრაფიული კვლევა მაღალი გარჩევისუნარიანობისა და მაღალი სიხშირის (7,5-12 მგჰც) ხაზოვანი გადამწოდით TOSHIBA xario XG დოპლეროგრაფიით (ფერადი, ენერგეტიკული), განივ და საგიტალური ჭრილებში. ზემოთ აღნიშნული პათოლოგიების დროს შეფასებულ იქნა მხრის სახსრის ძირითადი მყესების შემდეგი პარამეტრები: გასქელება (დიფუზური, ლოკალური), ექოსტრუქტურა, კონტურები და მოხდა მათი დიაგნოსტიკური ღირებულებების შესწავლა. 23 პაციენტს ჩაუტარდა მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI-1.5 TESLA, TOSHIBA), როგორც ე.წ. კვლევის „ოქროს სტანდარტი“. მრტ კვლევით შეფასდა მხრის სახსრის მყესების გასქელება (დიფუზური, ლოკალური), სტრუქტურა და კონტურების მთლიანობა T1, T2 და PDFs რეჟიმებში. საკვლევ ჯგუფში შედარდა ულტრაბგერითი და მრტ კვლევით მიღებული შედეგები, რათა დადგინდეს უბგ კვლევის მაღალი დიაგნოსტიკური სარწმუნოება, რაც მნიშვნელოვანია დროული და ეფექტური მკურნალობისთვის.

მყესების გასქელების უბგ კვლევის დიაგნოსტიკური ღირებულების შეფასებამ აჩვენა, რომ მგრძობელობა შეადგენს 95.00%-ს, სპეციფიურობა - 66.67%-ს, ხოლო დიაგნოსტიკური სიზუსტე - 91.30%-ს. ამასთან უნდა აღინიშნოს, რომ უარყოფითი შედეგის ალბათობის ფარდობის მაჩვენებელი (NLR) სტატისტიკურად სარწმუნოა და შეადგენს 0.08-ს ($95\% \text{ CI} - 0.01 \div 0.60$).

მყესების ექოსტრუქტურის უბგ კვლევის დიაგნოსტიკური ღირებულების შეფასებამ აჩვენა, რომ მგრძობელობა შეადგენს 94.74%-ს, სპეციფიურობა - 50.00%-ს, ხოლო დიაგნოსტიკური სიზუსტე - 86.96%-ს. ამასთან უნდა აღინიშნოს, რომ უარყოფითი შედეგის ალბათობის ფარდობის მაჩვენებელი (NLR) სტატისტიკურად სარწმუნოა და შეადგენს 0.11-ს ($95\% \text{ CI} - 0.01 \div 0.60$).

მყესების კონტურების უწყვეტობის უბგ კვლევის დიაგნოსტიკური ღირებულების შეფასებამ აჩვენა, რომ მგრძობელობა შეადგენს 95.00%-ს, სპეციფიურობა - 66.67%-ს, ხოლო დიაგნოსტიკური სიზუსტე - 91.30%-ს. ამასთან უნდა აღინიშნოს, რომ უარყოფითი შედეგის ალბათობის ფარდობის მაჩვენებელი (NLR) სტატისტიკურად სარწმუნოა და შეადგენს 0.08-ს ($95\% \text{ CI} - 0.01 \div 0.60$).

მიღებული შედეგების საფუძველზე დადგინდა იქნა, რომ ულტრასონოგრაფიული კვლევა მხრის სახსრის პათოლოგიათა დიაგნოსტიკაში ხასიათდება სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი მგრძობელობით, ზომიერი სპეციფიურობითა და მაღალი დიაგნოსტიკური სიზუსტით. უნდა აღინიშნოს, რომ სტატისტიკურად სარწმუნოა, ძირითადად, უარყოფითი შედეგის ალბათობის მაჩვენებელი. ულტრაბგერითი კვლევა შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც პირველი ეტაპის კვლევა, მრტ და მრ-ართროგრაფია კი უნდა შესრულდეს სტაციონარში, სხვა თანმხლები ანომალიების გამოსავლენად და საჭიროების შემთხვევაში ქირურგიული ჩარევის დაგეგმვის მიზნით.

FORMATION OF EXCESSIVE AMOUNT OF ENDOGENOUS CARBON MONOXIDE AND INCREASE OF CARBOXYLATED HEMOGLOBIN CONTENT IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA

Kursov S., Nikonov V., Biletskiy O., Feskov O.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Carbon monoxide (CO) is well known to all physicians as an extremely dangerous toxic substance, which on inhaling leads to the formation of carboxylated hemoglobin (HbCO) in the blood that is not capable of transferring oxygen to the body. The consequence is the formation of severe hemic hypoxia. After all, the ability of CO to bind to hemoglobin is 200-250 times higher than that of oxygen [5,9,20]. Another mechanism of damaging the body when a large amount of CO enters it is the inhibition of the enzymes functioning of the mitochondrial respiratory chain,

and thus, the dangerous effect of hemic hypoxia is aggravated by the formation of histotoxic hypoxia [8,19,26]. The most vulnerable organs in the poisoning of CO are the brain and the heart [5,20,23]. On the other hand, CO is a normal metabolite of the human body first established in 1949 by the Swedish scientist Torgny Sjöstrand. In the human body, CO plays the role of a signaling molecule: it participates in the regulation of the reaction intensity of the systemic inflammatory response, vascular tone and blood rheology, neurotransmission processes [12,21,24].

The leading path of endogenous CO production in the human body is associated with the functioning of the enzyme heme oxygenase. The formation of CO occurs during the process of heme oxygenase action on heme in the presence of oxygen and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. In the course of this reaction, heme is converted into biliverdin [12,16,24]. Heme sources are hemoglobin from destroyed erythrocytes and other proteins containing heme. Heme is a prosthetic group of many proteins: hemoglobin, myoglobin, cytochromes of the mitochondrial respiratory chain, cytochrome P-450, which is involved in the processes of microsomal oxidation. The enzymes of catalase, peroxidase, cytochrome oxidase contain heme as coenzyme. The cyclooxygenase has two active centers, one of which is represented by a heme with peroxidase activity, and converts prostaglandin G2 to prostaglandin H2 [3]. The activity of heme oxygenase increases as the result of the development of oxidative stress and inflammation, endogenous CO being a by-product of the reaction, but its low content has a certain cytoprotective effect. However, with the appearance of a large amount of substrate for the work of heme oxygenase there appears the danger of excessive endogenous synthesis of CO, which is associated with the emergence of combined hypoxia. In most cases, increasing endogenous CO production is caused by cellular damage, and occurs in the presence of mechanical destruction of tissues against the background of injury, the effects of ischemia / reperfusion, hemorrhagic imprinting of tissues and melting of hemorrhage, after hemotransfusion and reinfusion of lost blood, with the intensive formation of aggressive free radicals [6,25]. In most current scientific publications, the dangerous growth of endogenous CO production in patients is associated with the development of hemolysis [11,14,17].

The purpose of our investigation has been to study the production of endogenous CO in the body of patients with polytrauma by determining the percentage of carboxylated hemoglobin (HbCO%) in the blood by means of photoplethysmometric technology, as well as to determine the degree of danger of the specified products for the patient's body.

Material and methods. The research has been conducted on the basis of Kharkiv Municipal Clinical Hospital of Emergency and Critical Care. The study included only patients who were treated in the department of anesthesiology and intensive care for patients with polytrauma. We have analyzed the observation of HbCO percentage of blood content in 137 patients with polytrauma. All patients signed the informed consent to participate in the study.

66 patients suffered prevailing symptoms of traumatic hypovolemic shock when admitted to the clinic. 36 patients had the manifestations of acute respiratory failure syndrome against chest trauma and lung contusion. Another 35 patients had no manifestations of acute systemic circulation and acute respiratory failure. The results of their survey were used for comparison. The study did not include patients with severe traumatic brain injury.

The percentage of carboxylated hemoglobin in the blood (HbCO%) was determined by the photoplethysmometric method using Masimo Rainbow Rad-57 apparatus (USA), along with the indices of heart rate, capillary oxygen saturation (SpO2%), and volume peripheral capillary perfusion (perfusion index, PI). The injured, who came to the clinic in the state of shock, were monitored for all these indicators within 24 hours from the onset of urgent surgical intervention. The information about arterial pressure was obtained using a mechanical sphygmomanometer. The volume of blood loss, the presence of shock and its severity

degree in the patients were determined on the basis of the presence of certain traumatic injuries with subsequent refinement of hemodynamics, diuresis terms and laboratory hemodynamic indices (hemoglobin in blood, hematocrit in the dynamics of treatment and research).

The severity of shock was found out according to the current trend – the value of the shock index (SHI) [2,7,15]. After all, the classification of ATLS, which is often represented as a shock classification, is in fact not a classification of shock, but that of the severity of blood loss. Respectively, the classification of the severity of shock according to the shock index is specified as: mild shock (SHI<1), moderate shock, ($1 \leq \text{SHI} < 1.4$) and severe shock (SHI ≥ 1.4) [15].

The diagnosis of contused lung was based on the results of examination and auscultation of patients, the data of X-ray chest examination, taking into account the presence of clinical manifestations of acute respiratory failure. The severity of acute respiratory failure has determined by the degree of severity of hypoxemia when breathing atmospheric air without additional oxygen. The normal range is considered the oxygen tension in arterial blood (PaO2) ≥ 80 mm Hg, which corresponds to SpO2 $\geq 95\%$. The first grade of acute respiratory failure (mild) associated with PaO2 level is 60-79 mm Hg or SpO2 level 90-94%. The second grade of acute respiratory failure (moderate) associated with PaO2 level is 40-59 mm Hg or SpO2 level 75-89%. The third grade of acute respiratory failure (severe) associated with PaO2 level is lower than 40 mm Hg or SpO2 level lower than 75% [4,18].

To determine the relationship between the presence of hemolysis and the intensity of products in the body of patients with polytrauma endogenous CO, 40 patients were examined for the concentration of free hemoglobin in blood plasma using the benzidine method [13]. The results of statistical processing in the tables has been presented in the form of $M \pm SD$, the arithmetic mean \pm standard deviation. Non-parametric Kruskal-Wallis H test, the analogous to single-factor dispersion analysis, for comparing three and more independent observation groups was used to analyze the results of studying the HbCO content in patients' blood [22]. Pearson's linear correlation analysis was used to determine the connection intensity degree between the individual parameters of the patient's body functioning.

Results and their discussion. Table 1 presents the results of studying the indices of central and peripheral hemodynamics, as well as the percentage of oxy hemoglobin and HbCO% in the blood of patients with polytrauma when taken to the clinic to a resuscitation room. During the examination and medical care in the intensive care unit 4 groups of patients were formed: 1) without signs of shock; 2) with the signs of mild shock (SHI<1); 3) with the signs of moderate shock ($1 \leq \text{SHI} < 1.4$); and 4) with the signs of severe shock (SHI ≥ 1.4) [15].

When comparing the studied indices, according to the severity of shock and in comparison with the indices of patients who were not in shock, we can clearly see the regular tendency of their growth (for others – decrease), together with the increase in the severity of the injured with polytrauma. With the indices of mean arterial pressure, the magnitude of which characterizes the ability of organ perfusion, which was observed in the patients with mild shock, and in those who were not in shock, HbCO% content in blood usually corresponded to physiological parameters. Instead, in the case of moderate and severe shock, the average HbCO% content in the blood exceeded normal values [6, 24]. However, when conducting a dispersion analysis we have

Table 1. Indices of central, peripheral hemodynamics and blood saturation with gases according to the severity of the state of patients with polytrauma (Mean ± SD)

Indexes of research hemodynamics, blood gases	No shock, n=35	Mild shock, SHI < 1; n=8	Moderate shock, 1 ≤ SHI < 1,4; n=17	Severe shock, SHI ≥ 1,4; n=41
Heart rate, beats per min.	86,6±3,5	94,8±3,6	114,8±2,4	118,7±3,6
Systolic blood pressure, mm Hg	124,0±9,1	101,9±5,3	87,4±2,6	78,1±6,3
Mean arterial pressure, mm Hg	95,4±6,2	81,0±4,1	64,8±6,5	61,3±6,6
Algover index (SHI)	0,70±0,05	0,93±0,05	1,32±0,05	1,57±0,15
Modified shock index (MSHI)	0,91±0,04	1,17±0,08	1,42±0,08	1,93±0,06
Perfusion index (PI), %	2,79±0,25	1,44±0,12	1,12±0,13	0,44±0,19
SpO ₂ , %	97,8±0,4	95,9±0,4	95,1±1,3	94,3±1,2
HbCO, %	0,80±1,18	1,25±1,49	2,59±1,42	2,61±1,45

Table 2. Indices of central and peripheral hemodynamics and the state of blood saturation with gases according to the severity of shock in patients in the process of delivery of care in the operating room (Mean ± SD)

Indexes of research hemodynamics, blood gases	Mild shock, SHI < 1; n=8	Moderate shock, 1 ≤ SHI < 1,4; n=17	Severe shock, SHI ≥ 1,4; n=41
Heart rate, beats per min.	81,9±2,6	94,5±4,2	104,1±3,8
Systolic blood pressure, mm Hg	125,0±4,6	113,9±7,6	104,0±9,0
Mean arterial pressure, mm Hg	96,3±1,9	82,3±4,6	78,9±6,1
Algover index (SHI)	0,66±0,03	0,84±0,04	1,02±0,12
Modified shock index (MSHI)	0,85±0,04	1,17±0,06	1,34±0,10
Perfusion index (PI), %	3,94±0,42	3,21±0,79	2,82±0,77
SpO ₂ , %	97,8±0,71	97,1±0,2	96,6±0,6
HbCO, %	5,63±0,52	7,29±1,40	9,61±2,25

Table 3. The results of linear correlation analysis

Indicator of hemodynamic study	The magnitude of the coefficient <i>r</i>
Heart rate (HR)	0.411
Systolic blood pressure (SBP)	-0.407
Mean arterial pressure (MAP)	-0.381
Algover index (SHI)	0.380
Modified shock index (MSHI)	0.564
Perfusion index (PI)	0.452

revealed no significant differences in determining HbCO% content in the blood of the patients that were taken to the intensive care unit.

HbCO% content began to increase during the course of fluid resuscitation, when the blood pressure, volumetric peripheral capillary perfusion (PI), blood oxygen saturation (SpO₂) increased. The highest HbCO% content in the blood appeared one hour after the onset of urgent surgical intervention. The changes in hemodynamics and blood saturation with gases at this stage of the study is presented in Table 2.

It is noteworthy that the greater the severity of the shock, the greater is HbCO% increase in the process of restoring tissue perfusion. The most likely mechanism was the phenomenon of ischemia/reperfusion, which is caused by the activation of free radical oxidation processes, and at the same time, the growth of peroxidation of cell membranes during the recovery of the effective delivery of oxygen. Consequently, HbCO% content in the

blood of patients in shock can potentially be used to determine the severity of damage of cell membranes.

When carrying out the rank nonparametric analysis using the Kruskal-Wallis H test method, the total sum of the ranks is (66+1)×33=2211. The sum of ranks for the first sample is 63.5; for the second one – 409; for the third one – 1738.5. The value of the criterion H is 27. Comparing it with the critical value of the Pearson Xi-square criterion χ^2 , equal to 9.21 for $p = 0.01$, $H > \chi^2$. Thus, there is a significant difference in the results of the study of HbCO content in blood in patients with signs of traumatic shock of various degrees of severity with a probability of occurrence of events less than 0.01 [22]. We have carried out a linear correlation analysis between the magnitude of the parameters of central and peripheral hemodynamics at the arrival of patients to the intensive care unit and the percentage of carboxyhemoglobin content in the blood one hour after the onset of an urgent operation at the peak of reperfusion. The values of coefficients *r* presented in Table 3.

Table 4. Carboxylated hemoglobin content in blood at various severity of acute respiratory failure in patients with polytrauma (Mean \pm SD)

Indicator\group	Mild hypoxemia 90% \leq SpO ₂ \leq 94%, n=10	Moderate hypoxemia 75% \leq SpO ₂ $<$ 94%, n=11	Severe hypoxemia SpO ₂ $<$ 75%, n=15
HbCO, %	8,10 \pm 1,52	9,45 \pm 1,57	10,93 \pm 2,25

Fig. 1 shows the closest dependence detected between the magnitude of the modified shock index, which is the ratio of heart rate to mean arterial pressure, and HbCO% content in the blood at the peak of reperfusion [2].

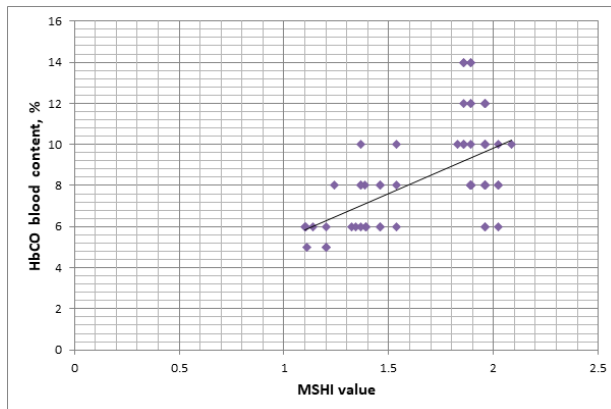


Fig. 1. The graph of Pearson linear correlation between the magnitude of the modified shock index upon the admission to the clinic and the percentage of carboxylated hemoglobin in the blood one hour after the onset of the operation in patients with polytrauma, $r = 0.564$

The increased endogenous CO production is not caused only by cell damage under condition of severe circulatory hypoxia and due to subsequent reperfusion. The damage of cell membranes with the subsequent introduction into the blood of proteins containing heme is possible also under conditions of hypoxic respiratory hypoxia. 31 out of 36 patients with acute respiratory failure syndrome, had rib fractures. 29 out of 36 patients had hemopneumothorax. In all cases, the Bulau drainage system was installed. The data about the maximum HbCO% content in the blood of patients of polytrauma with pulmonary acute respiratory failure syndrome are presented in Table 4.

The results of the study show that HbCO% content in the blood of patients with acute respiratory failure increased according to its severity. The duration of artificial lung ventilation was up to 24 hours in 8 patients (22.22%, all 8 patients with mild hypoxemia), in 24-48 hours in 17 patients (47.22%, 2 patients with mild hypoxemia, 11 patients with moderate hypoxemia and 4 patients with severe hypoxemia), more than 48 hours – 11 patients (30.56%; all 11 patients with severe hypoxemia).

When comparing the results of a study in three independent monitoring groups with the nonparametric rank test of Kruskal-Wallis, the sum of ranks for the first sample is 110; for the second one – 191,5; for the third one – 364.5. The value of criterion H is 11.6. When comparing it with the critical value of the criterion, the Chi-square of Pearson χ^2 , equal to 9.21 for $p = 0.01$, $H > \chi^2$. Consequently, there is a significant difference in the results of the study of HbCO% content in blood in patients with acute respiratory failure of various degrees of severity, with a probability of occurrence of events less than 0.01 [22].

The decrease of the oxygenation index (PaO₂/ FiO₂) in the range of 200-300 was confirmed in 21 patients (58.33%), in the

range of 100-200, it was registered in 15 patients (41.67%). The patients with lower PaO₂/FiO₂ values also had a higher HbCO percentage in the blood. With independent breath, along with additional oxygenation through the nasal catheters, the HbCO content in the blood was at a pathologically elevated level for a long time. Under conditions of invasive respiratory support, CO evacuation from the body accelerated. Moderate hyperventilation with capnographer values of 33-37 mm Hg contributed to the rapid normalization of HbCO content in the blood. However, during the long-term monitoring of HbCO%, it has been found that from time to time its concentration increased for a short time to 4-10%. In patients who had more severe signs of acute respiratory failure, the HbCO% level increased respectively. A prolonged hyperventilation was not used in patients with a severe traumatic brain injury. In long-term preservation of high HbCO% levels in blood, the preparations were used to improve the status of mitochondrial respiration (solutions containing succinate, riboflavin and nicotinamide, oxypyridine succinate, thiamine) with a positive effect. Consequently, CO production and the HbCO percentage in the blood of patients grow under conditions of hypoxia on the background of acute respiratory failure. Conducting invasive respiratory support with the use of moderate hyperventilation helps to normalize the level of HbCO% in the blood. The patients with the level of HbCO% content in the range of 15-20% and higher showed a slowdown in the restoration of a clear state of consciousness, muscle strength, intestinal peristalsis, prolonged body temperature, which was not clearly ascertained with an increase in HbCO% content within 10%.

In order to determine the role of hemolysis in the production of endogenous CO in 40 patients with polytrauma, the degree of hemolysis was determined. It correlated with the maximum index of HbCO% in blood. Normally, hemolysis does not exceed 100 mg/L [13]. However, in the context of polytrauma in patients, hemorrhages in the skin, subcutaneous tissue, interfacial areas, blood-saturation of skeletal muscles, pre-abdominal fat are very common. In the process of erythrocytes destruction and the release of hemoglobin, and then heme, high HbCO% content in patients' blood is maintained for a long time. In our study, the degree of hemolysis has been discovered to be an independent factor that determines the excessive formation of endogenous CO in the body. In the course of the linear correlation analysis, a strong link between the hemolysis rate and the HbCO% content in the blood was detected, which is reflected in Fig. 2.

The problem of suppressing the increased production of endogenous CO is extremely relevant. It stated that due to enhancement of endogenous CO production, HbCO content can reach 20-30%, which is reason to severe hypoxic damage. Indeed, in patients with atherosclerotic heart disease there is a high risk of sudden cardiac arrest in the presence of 20% HbCO in the blood. These patients, at an initial HbCO level in blood 15% and above, often reveal signs of myocardial ischemia and acute myocardial infarction in the electrocardiographic study [1,10]. It is logical to assume that in those patients who are in a state of prolonged traumatic shock, an increased production of endogenous CO against the background of reperfusion damage can cause serious problems with the restoration of the proper

functioning of organs and systems of the body. The greatest danger, in our opinion, is not even a high HbCO% content in the blood, but the threat of inhibition of effective mitochondrial energy production, the formation of histotoxic hypoxia. Thus, when conducting intensive care in patients with polytrauma, one should use medications that limit membrane cell damage, promote the processes of effective mitochondrial oxidation and increase the strength of the relationship between the processes of mitochondrial oxidation and phosphorylation.

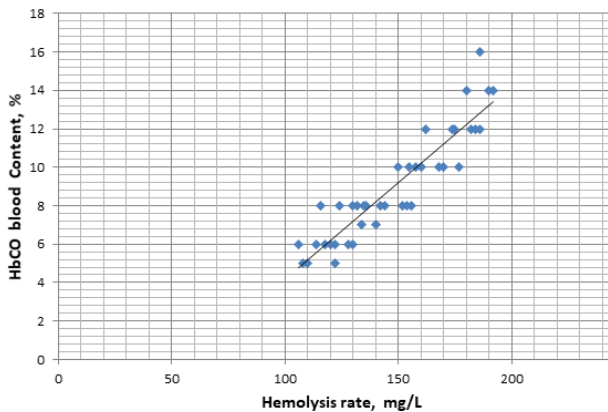


Fig. 2. The graph of Pearson linear correlation between the severity of hemolysis and the maximum percentage of carboxylated hemoglobin in the blood of patients with polytrauma, $r = 0.918$

Conclusion. 1. An excessive production of endogenous carbon monoxide is a fully anticipated aspect of the pathological physiology of traumatic illness. The enhancement of the formation of endogenous carbon monoxide, and, with it, of carboxylated hemoglobin in the body of polytrauma patients occurs in a state of shock and in the presence of acute respiratory failure.

2. The growth of the synthesis of carboxylated hemoglobin in the conditions of circulatory and hypoxic hypoxia is stated to occur according to the increase of the severity of the shock course and acute respiratory failure. The formation of endogenous carbon monoxide induced by hypoxia and membrane cell damage was associated with it. The highest content of carboxyhemoglobin in blood took place during reperfusion.

3. Hemolysis is an independent high risk factor for excessive endogenous carbon monoxide production, and, at the same time, a pathological increase in the content of carboxylated hemoglobin in the blood.

4. An enhanced synthesis of endogenous carbon monoxide may aggravate the course of traumatic illness in patients suffering from polytrauma. A plausible mechanism is the formation of hemic hypoxia and histotoxic hypoxia through the formation of carboxylated hemoglobin, inhibition of mitochondrial respiration, and free radical pathology.

Conflict of interest. The authors of this article report no conflict of interest.

REFERENCES

1. Abdulaziz S, Dabbagh O, Arabi Y, Kojan S, Hassan I. Status epilepticus and cardiopulmonary arrest in a patient with carbon monoxide poisoning with full recovery after using a neuroprotective strategy: a case report // *Journal of Medical Case Reports*. 2012 Dec 14; 6:421.
2. Abreu G, Azevedo P, Braga CG, Vieira C, Pereira MA, Martins J, et al. Modified shock index: A bedside clinical index for

risk assessment of ST-segment elevation myocardial infarction at presentation // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2018 Jun; 37 (6):481-488.

3. Bioximiya: uchebnik / pod redakciej E.S. Severina – 2 izdanie; Moskva: GEOTAR-MED, 2004, 784 s [in Russian]
4. BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group: O'Driscoll BR, Howard L, Earis J, Mak V, Bajwah S, Beasley R, et al. BTS Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. 2017; Jun; 72:(Suppl.1).
5. Chiew AL, Buckley NA. Carbon monoxide poisoning in the 21st century // *Critical Care*. 2014 18:221.
6. Coburn RF. The measurement of endogenous carbon monoxide production // *Journal of Applied Physiology*. 2012 112 (11):1949-1955.
7. Fröhlich M, Driessen A, Böhmer A, Nienaber U, Igressa A, Probst C, et al. Is the shock index based classification of hypovolemic shock applicable in multiple injured patients with severe traumatic brain injury?—an analysis of the TraumaRegister DGU®. // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016 Dec 12; 24:148.
8. Garrabou G, Inoriza JM, Moren C, Oliu G, Miro O, Marti MJ, et al. Mitochondrial Injury in Human Acute Carbon Monoxide Poisoning: The Effect of Oxygen Treatment // *Journal of Environmental Science and Health. Part C: Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*. 2011 29 (1):32-51.
9. Gozubuyuk AA, Dagaç H, Kacar F, Karakurt Y, Arica V. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus // *Northern Clinics of İstanbul*. 2017 4 (1):100-107.
10. Kao LW, Nañagas KA. Toxicity Associated with Carbon Monoxide // *Clinics in Laboratory Medicine*. 2006 Mar; 26(1):99-125.
11. Lal A, Patterson L, Goldrich A, Marsh A. Point-of-Care End-Tidal Carbon Monoxide Reflects Severity of Hemolysis in Sickle Cell Anemia // *Pediatric Blood & Cancer*. 2015 62 (5):912-914.
12. Levitt DG, Levitt MD. Carbon monoxide: a critical quantitative analysis and review of the extent and limitations of its second messenger function // *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2015 7:37-56.
13. Malceva IV. Karakteristika rezistentnosti eritrocitov u kardiohirurgicheskix bolnyx s razlichnoj stepenyu vyrazhennosti postperfuzionnogo gemoliza. *Byulleten sibirskoj mediciny*. 2013 12 (1):69-74.
14. Man CK, Ngai LK. Endogenous carbon monoxide production in extracorporeal membrane oxygenation-related hemolysis: potential use of point-of-care CO-oximetry carboxyhemoglobin to detect hemolysis. *Clinical Case Reports*. 2018 6 (2):346-349.
15. Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Wölfl C, Schoechl H, Paffrath T, et al. The Shock Index revisited – a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU®. // *Critical Care*. 2013 17 (4):172.
16. Piantadosi CA. Biological chemistry of carbon monoxide. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2002 4 (2):259-270.
17. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease // *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 20; 376(16):1561-1573.
18. Pinson RD. Revisiting respiratory failure. *HCPRO*, a division of BLR [Jan 2014; cited 23 Dec; 2018]; 2014:20-27.
19. Queiroga CSF, Almeida AS, Vieira HLA. Carbon Monoxide Targeting Mitochondria // *Hindawi: Biochemistry Research International*. 2012 2012: Article ID 749845.
20. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, et al. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management,

- and Future Directions of Therapy // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017 195 (5):596-606.
21. Sjöstrand T. Endogenous formation of carbon monoxide in man // Nature. 1949 164 (4170):580.
22. Unguryanu TN, Grzhibovskij AM. Sravnenie trex i bolee nezavisimyx grupp s ispolzovaniem neparametricheskogo kriteriya Kraskela-Uollisa v programme STATA. *Ekologiya cheloveka*. 2014 (6):55-58.
23. Unlu M, Ozturk C, Demirkol S, Balta S, Malek A, Celik T, et al. Thrombolytic therapy in a patient with inferolateral myocardial infarction after carbon monoxide poisoning // *Human & Experimental Toxicology*. 2016 35 (1):101-105.
24. Wu L, Wang R. Carbon Monoxide: Endogenous Production, Physiological Functions, and Pharmacological Applications. *Pharmacological Reviews*. 2005 Dec; 57 (4):585-630.
25. Yakovtsov IZ, Biletskyi OV, Kursov SV, Yatsyna GS, Skoroplit SM. Pidvischennya endogennoi produktsiyi monooksidu vugletsyu ta utvorenniya nebezpechnogo vmistu v krovi karboksigemoglobinu v patsientiv z politravmoyu, yaki perebuvalyut u krytychnyh stanah. *Problemy bezpererвної medichnoyi osvity ta nauky*. 2018 4 (32):45-50 [in Ukrainian]
26. Yavuz Y, Mollaoglu H, Yürümez Y, Üçok K, Duran L, Tünay K, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013 17 (Suppl. 1):28-33.

SUMMARY

FORMATION OF EXCESSIVE AMOUNT OF ENDOGENOUS CARBON MONOXIDE AND INCREASE OF CARBOXYLATED HEMOGLOBIN CONTENT IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA

Kursov S., Nikonov V., Biletskyi O., Feskov O.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

There are serious conditions for increasing the production of endogenous carbon monoxide (CO) in patients with polytrauma. Any damage to the cell membranes under conditions of traumatic injury, shock, acute respiratory failure, destruction of the blood cells against the background of hemorrhages, blood transfusions, and blood reinfusions can contribute to the enhancement of products. The purpose of the study was the investigation of endogenous CO production in the body of patients with polytrauma by determining the percentage of carboxylated hemoglobin (HbCO%) in the blood using photoplethysmometric technology, as well as determining the degree of danger of the specified products to the body of patients.

We have investigated the percentage of HbCO in the blood of 137 patients with polytrauma. 66 patients, upon admission to the clinic, showed prevailing symptoms of traumatic hypovolemic. 36 patients manifested the syndrome of acute respiratory failure on the background of a chest injury with a lung contusion. Another 35 patients had no manifestations of acute insufficiency of the systemic circulation and acute respiratory failure. The results of their survey were used for comparison. The HbCO% content was determined by a photoplethysmometric method using a Masimo Rainbow Rad-57 apparatus (USA) along with indicators of heart rate, capillary blood oxygen saturation (SpO₂%) and volume peripheral capillary perfusion (perfusion index). In patients admitted to the hospital in a state of shock, all of these

indicators were monitored for 24 hours from the start of urgent surgery. To determine the relationship between the severity of hemolysis and the intensity of production of endogenous CO in patients with polytrauma, 40 patients were examined for the concentration of free hemoglobin in the blood plasma using the benzidine method.

The blood carboxylated hemoglobin content was found to be the greater according to the severity of shock, by definition, in accordance with the magnitude of the shock index. The maximum HbCO% blood content in patients who were in a state of shock was ascertained during reperfusion, an hour after the start of an urgent surgical intervention. In patients with thoracic injury, the content of carboxylated hemoglobin was the greater, the more severe were the manifestations of acute respiratory failure syndrome, which was detected according to the severity of arterial hypoxemia. The severity of hemolysis turned out to be an independent risk factor for increased production of endogenous CO in patients with polytrauma.

The excessive production of endogenous CO in patients with polytrauma was stated to stand for an additional threat to the viability of the body due to the formation of carboxylated hemoglobin and increased hypoxia. A probable mechanism is the activation of free radical oxidation processes with the damage of cell membranes.

Keywords: carbon monoxide, heme oxygenase, carboxyhemoglobin, polytrauma, shock, acute respiratory failure, hemolysis.

РЕЗЮМЕ

ОБРАЗОВАНИЕ ЧРЕЗМЕРНОГО КОЛИЧЕСТВА ЭНДОГЕННОГО МОНООКСИДА УГЛЕРОДА И ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАРБОКСИЛИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ

Курсов С.В., Никонов В.В., Белецкий А.В., Феськов А.Э.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Целью исследования явилось изучение продукции эндогенного монооксида углерода СО в организме пациентов с политравмой путем определения процентного содержания в крови карбоксилированного гемоглобина (HbCO%) с помощью фотоплетизмометрической технологии и определения степени опасности указанной продукции для организма пациентов.

Проведен анализ наблюдений процентного содержания карбоксилированного гемоглобина (HbCO%) в крови 137 больных с политравмой. У 66 пострадавших при поступлении в клинику преобладала симптоматика травматического гиповолемического шока. У 36 пациентов отмечались проявления синдрома острой дыхательной недостаточности на фоне травмы грудной клетки с ушибом легких. 35 пациентов без проявлений острой недостаточности системного кровообращения и острой дыхательной недостаточности составили группу сравнения. Содержание HbCO% определяли фотоплетизмометрическим методом с помощью аппарата Masimo Rainbow Rad-57 (США) наряду с показателями частоты сердечных сокращений, насыщения капиллярной крови кислородом (SpO₂%) и объемной периферической капиллярной перфузии (перфузионный индекс). У пострадавших, поступивших в клинику в состоянии шока, указанные показатели мониторировались в течение 24 часов до начала

ургентного хирургического вмешательства. Для выявления связи между степенью тяжести гемолиза и интенсивностью продукции в организме пациентов с политравмой эндогенного СО у 40 пациентов определена концентрация свободного гемоглобина в плазме крови с помощью бензидинового метода.

Выявлено, что содержание в крови карбоксилированного гемоглобина было тем больше, чем большей была тяжесть шока по определению ее в соответствии с величиной шокового индекса. Максимальные показатели содержания HbCO% в крови пациентов, находившихся в состоянии шока, констатированы во время реперфузии, спустя час после начала ургентного хирургического вмешательства. У пациентов с торакальной травмой содержание карбоксили-

рованного гемоглобина было тем больше, чем тяжелее были проявления синдрома острой дыхательной недостаточности, которую разделяли по степени тяжести артериальной гипоксемии. Степень тяжести гемолиза оказалась независимым фактором риска повышения продукции эндогенного СО у пострадавших с политравмой.

Констатировано, что избыточная продукция эндогенного СО у пациентов с политравмой представляет дополнительную угрозу жизнеспособности организма ввиду образования карбоксилированного гемоглобина и усиления тяжести гипоксии. Вероятным механизмом является активация процессов свободнорадикального окисления с поражением клеточных мембран.

რეზიუმე

ენდოგენური ნახშირჟანგის ჭარბი წარმოქმნა და კარბოქსილირებული ჰემოგლობინის მომატება პაციენტებში პოლიტრავმით

ს.კურსოვი, ვნიკონოვი, ა.ბელეცკი, ა. ესკოვი

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორგანიზმში ენდოგენური ნახშირჟანგის პროდუქციის შეფასება კარბოქსილირებული ჰემოგლობინის პროცენტული შემადგენლობის განსაზღვრით ფოტოპლექტიზომეტრიული ტექნოლოგიების გამოყენებით და ამ პროდუქტის საშიშროების დონის განსაზღვრა ადამიანის ორგანიზმისათვის.

137 პაციენტში პოლიტრავმის დიაგნოზით ჩატარდა კვლევა HbCO-ს შემცველობაზე სისხლში. კლინიკაში შემოსვლისას 66 პაციენტს აღენიშნებოდა ტრავმული ჰიპოოქსემიური შოკი, 36-ს გულმკერდის ტრავმის შედეგად ჰქონდა სუნთქვის მწვავე უკმარისობის სინდრომი, 35 პაციენტს კი არ აღენიშნებოდა არც სისტემური სისხლის მიმოქცევის, არც სუნთქვის მწვავე უკმარისობა. ამ ჯგუფის პაციენტების კვლევის შედეგები გამოყენებული იყო შედარებისათვის. HbCO(%) განისაზღვრებოდა ფოტოპლექტიზომეტრიული მეთოდით აპარატით Masimo Rainbow Rad-57 (აშშ), გულის შეკუმშვათა სისხირის, კაპილარული სისხლის ჟანგბადით გაჯერების (SpO2%) და მოცულობითი პერიფერიული კაპილარული პერფუზიის (პერფუზიული ინდექსი) მონაცემებთან ერთად.

გამოვლინდა, რომ რაც უფრო მაღალია სისხლში კარბოქსილირებული ჰემოგლობინის შემცველობა, მით მეტია შოკის სიმძიმე, შოკის ინდექსის მაჩვენებლის სიდიდის შესაბამისად. შოკის მდგომარეობაში მყოფი პაციენტების HbCO%-ის მაქსიმალური მაჩვენებლები დაფიქსირდა რეპერფუზიის დროს, ურგენტული ქირურგიული ჩარევიდან 1 საათის შემდეგ. პაციენტებში თორაკული ტრავმით კარბოქსილირებული ჰემოგლობინის რაოდენობა მით უფრო მაღალი იყო, რაც მეტად გამოხატული იყო სუნთქვის მწვავე უკმარისობა, რომელიც დიფერენცირდებოდა არტერიული ჰიპოქსემიის მიხედვით. ჰემოლიზის სიმძიმე აღმოჩნდა დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორი ენდოგენური CO-ს პროდუქციის მომატებისათვის პაციენტებში პოლიტრავმით.

დადგენილია, რომ ენდოგენური CO-ს პროდუქცია პოლიტრავმიან პაციენტებში, კარბოქსილირებული ჰემოგლობინის გამოყოფის და ჰიპოქსემიის გაუარესების გამო, წარმოადგენს დამატებით საშიშროებას ადამიანის სიცოცხლის უნარიანობისათვის. ამის სავარაუდო მექანიზმს წარმოადგენს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების აქტივაცია, უჯრედული მემბრანის დაზიანებით.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL ARTHRITIS OF KNEE JOINT AND PERIPROSTHETIC INFECTION OF HIP JOINT

^{1,2}Morozenko D., ²Marushak O., ¹Gliebova K., ¹Shakun O., ¹Skochelias O.

¹National University of Pharmacy, Kharkiv; ²Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine

Bacterial (septic) arthritis is a rapidly progressive destructive joint disease caused by poisonous microorganisms directly penetrating the synovial membrane. Today such a direction of surgical treatment as joints endoprosthesis is actively developed.

That is why patients with an orthopedic profile are often diagnosed to have complications such as infection of the prosthetic joint (according to ICD-10 it is an infection and an inflammatory reaction to endoprosthesis) in addition to bacterial arthritis. An

infection of the prosthetic joint is a bacterial colonization of one or several structures associated with the endoprosthesis. These structures include: the site of bone connection with cement, the shell and the cavity of the artificial joint, the remnants of the synovial membrane and soft tissues surrounding the joint [1]. Bacterial arthritis can be caused by more than 100 species of microorganisms, but only 8 of them are the leading etiological agents of bacterial arthritis. *Staphylococcus spp.* and *Streptococcus spp.* are among aerobic gram-positive microorganisms, and Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Providencia spp.*) are among gram-negative microorganisms. The frequency of infection with non-fermenting bacteria, in particular *Pseudomonas aeruginosa*, has recently increased, reaching 20–25% of isolated microorganisms [2, 8]. The complexity of modern diagnostics of infectious processes in the joint is due to the absence of specific diagnostic criteria and pathognomonic laboratory tests. Anaerobic microorganisms can also cause bacterial arthritis: *Clostridia*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* That is why the development of new highly sensitive tests for early differential diagnostics of the pathological process of bacterial etiology in the joint is very relevant [6].

Patients with bacterial arthritis of the knee and hip joints usually have the fibrinolysis system violation, which manifests itself by increasing the concentration of fibrinogen, soluble fibrin-monomeric complexes and increasing fibrinolytic activity of blood plasma [12]. Thus, in modern orthopedics, there are no clear and unambiguous views on pathogenetic mechanisms and diagnostics of bacterial arthritis, as each of them uses different laboratory diagnostic markers and gets different positive or negative diagnostic information of specific markers while examining patients. The necessity to improve the process of bacterial arthritis diagnostics in clinical orthopedic practice gives us the basis for conducting research on the development of an algorithm for laboratory examination of patients with bacterial arthritis of large joints and periprostheses infection.

Purpose – to establish clinical and diagnostic value of laboratory markers for diagnosis of bacterial arthritis of the knee and hip joints periprostheses infection and develop an algorithm for laboratory testing of patients with these diseases.

Material and methods. We examined the patients admitted for examination and treatment to the Clinic of Joint Pathology and the Department of Laboratory Diagnosis and Immunology, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine in 2018. The study involved 22 patients, who were divided into 2 groups: group 1 included patients with bacterial arthritis of the knee joints (n = 12); group 2 comprised patients with periprostheses infection 7–12 months after the hip joint endoprosthetic operation (n = 10). Group 1 had 7 men and 5 women aged from 32 to 45. Group 2 consisted of 10 people, including 5 men and 5 women aged from 50 to 65. The control group involved 10 clinically healthy people who underwent outpatient examination, 5 men and 5 women, aged from 30 to 40. Venous blood was taken for haematological, biochemical and immunological studies and sent to the laboratory for research. The affected knee and hip joints punctures were performed by trauma orthopedists with observation of the appropriate methodology, and the rules of asepsis and antiseptics. These punctures were taken to the laboratory for cytological and bacteriological studies [9].

In the general clinical analysis of patients with bacterial arthritis of the knee joints and periprostheses infection of the hip joints, the following parameters were investigated: erythrocytes – colorimetrically, hemoglobin – by the hemoglobinsin method, leukocytes – by counting in the Goryaev chamber, leukogram – in smears painted by Romanovsky-Gimza [5]. We also calculated the leukocyte index (hereinafter – LI) = lymphocytes / segmental neutrophils and leukocyte index of intoxication (hereinafter – LII) = (myelocytes + metamyelocytes + neutrophilic spleen + segmental neutrophils + plasma cells) / (lymphocytes + monocytes + eosinophils + basophils) [10]. The fluid obtained from the knee and hip joints was examined using clinical and microscopic methods according to the following parameters: cytosis, neutrophil percentage, lymphocytes, synoviocytes and macrophages. The following biochemical markers were determined during the examination of patient blood serum: the total protein – by the biuret method, the glycoproteins – by the modified method of O.P. Steinberg and Ya.N. Dotenko, chondroitin sulfates – by Nemeth-Csoka method in the modification of L. I. Slutskii, haptoglobin – by reaction with rivanol, glucose – by enzymatic method, urea – urease method, creatinine – by Jaffe method [4,11]. For allocation and accumulation of microorganisms, the primary inoculation of biological material was carried out by articular punctulus cultures into nutrient environment. Investigation of the level of circulating immune complexes in serum was carried out spectrophotometrically with previous deposition in a 3.5% solution of polyethylene glycol [7]. Determination of the sensitivity of the isolated microorganisms was carried out by the disc diffusion method. Sensitivity in the isolated microorganisms was determined to the following antibacterial drugs: amoxicillin; amoxicillin with clavulanic acid; ampicillin; carbenicillin; meronem; ceftriaxone; cefuroxime; cefobids; sulperazone; aztreonam; azithromycin; amikacin; gentamicin; erythromycin; lincomycin; vancomycin; moxifloxacin; levofloxacin; pefloxacin; ofloxacin; ciprofloxacin; gatifloxacin; lomefloxacin; linzolid and tigecycline. Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel XP and Statsoft Statistica 10.0. Comparison of groups was carried out according to the parametric criterion of Student with the definition of the mean (M) and its errors (m) [3].

Results and their discussion. To assess the state of erythrocytes and leukocytopoiesis we did the general clinical blood test in the initial examination of patients with bacterial arthritis and periprosthetic infection of hip joints. We observed neutrophilic leukocytosis with a shift of the nucleus to the left in patients with bacterial arthritis of the knee joints reflected in the increased number of rodenuclear neutrophils by 3% in comparison with the control group. There was also 3.2 times ESR increase compared with the control group as an indicator of acute inflammation in the joints. The remaining indicators of the general blood test did not differ from the control group. The patients with periprosthetic infection of the hip joints had more significant changes in the results of the general blood test. The number of erythrocytes and hemoglobin content were reduced by 14.73 % and 10.50%, respectively, as compared with the control group, indicating the anemic syndrome in patients. The leukogram was characterized by a decrease in the relative number of segmental neutrophils by 7.00 % and an increase in the number of lymphocytes by 8.00% due to the severe chronic course of the inflammatory process in the body of patients due to the periprostheses infection progression (Table 1).

Table 1. Results of clinical blood test and integral leukogram's indicators of patients (M±m)

Markers	Control group, n=10	Patients with bacterial arthritis of knee joints, n=12	Patients with periprosthetic infection of hip joints, n=10
Erythrocytes, 10 ¹² / l	5,09±0,07	4,84±0,08	4,34±0,07*
Hemoglobin, g / l	148,70±1,18	144,83±1,25	133,10±1,83***
Leukocytes, 10 ⁹ / l	6,47±0,28	5,69±0,25	6,09±0,22
Neutrophils, %:	0	0	0
young	2,00±0,33	5,00±0,32*	2,00±0,26
rod-core	63,00±0,62	63,00±1,58	56,00±1,10**
segmental			
Eosinophils, %	3,00±0,26	2,00±0,30	1,00±0,23
Basophils, %	0,20±0,13	0,25±0,13	0,20±0,13
Lymphocytes, %	26,00±0,87	25,0±1,26	34,00±0,86***
Monocytes, %	6,00±0,37	5,00±0,31	7,00±0,27
ESR, mm / hour	3,00±0,47	9,58±0,57***	14,20±1,09***
LI	0,40±0,02	0,41±0,03	0,62±0,03**
LII	1,92±0,07	2,13±0,13	1,39±0,05**

note: * – p<0.05; ** – p<0.01; *** – p<0.001 compared with the control group

Table 2. Results of biochemical and immunological tests of blood of patients (M±m)

Markers	Control group, n=10	Patients with bacterial arthritis of knee joints, n=12	Patients with periprosthetic infection of hip joints, n=10
Total protein, g/l	71,14±1,89	72,74±2,13	71,33±1,40
Glycoproteins, g/l	0,53±0,04	1,07±0,03***	1,27±0,02***
Chondroitinsulfates, g/l	0,080±0,005	0,188±0,005***	0,229±0,006***
Haptoglobin, g/l	0,79±0,07	1,25±0,07***	1,80±0,05***
Glucosa, mmol/l	4,86±0,06	5,08±0,08	5,15±0,14
Urea, mmol/l	6,43±0,60	6,12±0,21	6,80±0,15
Creatinin, μmol/l	83,40±5,52	89,00±2,97	86,00±4,57
CIC, Units	50,60±3,17	95,17±2,03***	123,40±3,44***

note: *** – p<0,001 compared with the control group

The rate of erythrocyte sedimentation in patients with periprosthetic infection of hip joints increased 4.7 times compared with the control group. This is due to the severity of the pathological process and the influence of periprosthetic infection pathogens on the periarticular tissue. The integral parameters of the leukogram (leukocyte index and leukocyte index of intoxication) changed in patients with periprosthetic infection of the hip joints: the LI increased by 55.0%, while the LII reduced by 27.6% compared with the control group. LI increase indicates a high level of endogenous intoxication in the patient's body as a result of the tissue decay processes activation at the place of damage of tissues surrounding the endoprosthesis. In our opinion, LII reduction is due to the reduction of the immunodefence manifested by immunosuppression owing to the long-term pathogenic effect that has caused periprosthetic infection. Thus, having analyzed the results of the general blood test and the calculations of integral indicators of leukograms, we found out that these indices were different in patients with bacterial arthritis of the knee joints and periprosthetic of hip joints. Patients with bacterial arthritis had an acute inflammatory process characterized by neutrophilia and a 3.2-fold increase in ESR. The patients with periprosthetic of hip joints had anemia, as well as lymphocytosis, ESR elevated 4.7 times, and changes in

the integral indicators of leukograms (LI and LII). These results may indicate the severe endogenous intoxication and immunosuppression due to prolonged infectious inflammatory process in periprosthetic tissues. It should be noted that in cases of periprosthetic infection, complications may apparently occur due to concomitant diseases in patients who had endoprosthesis. Patients with periprosthetic infection are overwhelmingly older people who usually have hidden concomitant pathologies, which worsen the course of the pathological process.

We noted changes in the biochemical markers of inflammation and connective tissue when analyzed the results of biochemical blood tests in patients with bacterial arthritis of the knee joints and periprosthetic infection of the hip joints (Table 2).

The content of total protein, glucose and urea did not differ in patients with bacterial arthritis of the knee joints and periprosthetic infection of the hip joints, and in the control group patients. This evidences that there is no violation of kidneys functional status in these patients. The content of glycoproteins in blood increased in patients with bacterial arthritis of the knee joints 2 times, chondroitin sulfates increased 2.35 times, haptoglobin increased by 58.2 % compared with the control group. The metabolic rate of the connective tissue was higher in patients with periprosthetic infection of the hip joints than in the

group of patients with bacterial arthritis. The content of glycoproteins was increase 2.40 times, chondroitin sulfates was 2.86 times higher, haptoglobin increased 2.28 times compared to the control group. An increase in the content of glycoproteins in the blood is associated with the development of the inflammatory process in the joints (in the group of patients with bacterial arthritis), as well as inflammatory changes in periprosthetic tissues surrounding the hip joint (in patients with periprosthetic infection of the hip joints). It should be noted that the degree of increase in biochemical markers of blood inflammation was lower in patients with arthritis than in patients with periprosthetic infection. Glycoproteins perform different functions in humans and animals, they are present in all classes of proteins: enzymes, hormones, transport and structural proteins. Their increase in blood occurs in acute inflammatory processes, in our case it is the inflammatory process of the toxic-infectious nature, namely bacterial arthritis and perioperative infection. One of the glycoproteins that is metabolized in the reticulo-endothelial system, and accounts for 25.0% of all alpha-2-globulins of blood, is haptoglobine. Its content in the blood of patients with bacterial arthritis of the knee oscillated from 0.90 to 1.70 g/l, and in patients with bacterial infection of the hip joints, it was from 1.50 to 2.00 g/l. It is an increase in the concentration of haptoglobin which is usually observed in the acute period of infectious diseases, as well as the destruction of connective tissue elements of bone and cartilage tissues. The diagnostic sensitivity of the biochemical markers of inflammation was the highest in patients with bacterial arthritis of the knee joints for glycoproteins and chondroitin sulfates, and the highest marker in patients with periprosthetic infection of hip joints was haptoglobin.

Circulating immune complexes are substances that are formed during the interaction of antigens with antibodies. There is a binding of the exogenous antigen with specific antibodies, which leads to the formation of immune complexes. The appearance of an exogenous antigen in blood and a humoral response are the main causes of the circulating immune complexes (CIC) formation. The CIC content in the blood increased by 88.1% in patients with bacterial arthritis of the knee joints, and in patients with periprosthetic infection it increased 2.43 times compared with the control group. This indicates a severer course of bacterial infection in patients with periprosthetic infection compared to those with bacterial arthritis. In the norm, the CIC is formed in a certain amount and is bound by receptors in the cells of the reticuloendothelial system, which ensures the corresponding clearance of these complexes. With the progression of infectious inflammation, the number of complexes increases due to the high number of antigens. As a result, CIC is deposited in the walls of small blood vessels, which leads to the complement system activation, the synthesis of anti-toxic substances and the formation of leukocyte infiltration.

We noted an acute inflammation process during the clinical-microscopic examination of articular punctatus in patients

with bacterial arthritis of the knee joints. The level of cytosus ranged from 13.0 to 25.0 g/l, the number of neutrophilic leukocytes significantly exceeded the norm limits: from 68.0 to 83.0%. However, the number of lymphocytes did not go beyond the normative index and ranged from 3.0 to 8.0%; the number of macrophages remained low and did not go beyond normative indicators. The number of synoviocytes ranged from 9.0 to 25.0%, indicating inflammatory-destructive changes in articular cartilage (Table 3).

The degree of inflammatory changes in the articular punctatus in patients with periprosthetic infection of the hip joints was higher in comparison with patients with bacterial arthritis of the knee joints. This was indicated by a higher cytosus, the level of which varied from 21.0 to 38.0 g/l, as well as a higher percentage of neutrophilic leukocytes in the punctatus, which ranged from 88.0 to 93.0%. The number of lymphocytes, synoviocytes and macrophages did not differ from the normative indicators.

The results of bacteriological examination of articular punctatus in patients with bacterial arthritis of the knee joints were as follows: *Staphylococcus aureus* was isolated in 7 patients and *Streptococcus pyogenes* in 5 patients. The results of the bacteriological examination in patients with periprosthetic of hip joints were as follows: *Staphylococcus intermedius* was isolated in 7 patients, *Pseudomonas aeruginosa* was found in 3 patients. *Staphylococcus aureus* isolated in patients with bacterial arthritis of the knee joints was 100% sensitive to carbenicillin, cefobid, and tigecycline, and 100% insensitive to cefuroxime and aztreonam. *Streptococcus pyogenes* in 100% of cases was susceptible to none of the antibacterial agents, and in 100% of cases it was not susceptible to Azrethona and Lomefloxacin. The percentage ratio of microorganisms isolated from patients with bacterial arthritis of the knee joints was the following: 31.8% – *Staphylococcus aureus*, 22.7% – *Streptococcus pyogenes*. Periprosthetic infection of the hip joints had the following percentage rate: 31.8% – *Staphylococcus intermedius*, 13.7% – *Pseudomonasaeruginosa*. *Staphylococcusintermedius* isolated from patients with periprosthetic of hip joints, in 100% of cases was sensitive only to tigecycline, in 100% of cases it was insensitive to cefuroxime and aztreonam. *Pseudomonasaeruginosa* was susceptible to amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid, ceftriaxone, cefobid, sulperazone, aztreonam, azithromycin, gentamicin, moxifloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin and gatifloxacin in 100.0% of cases; in 100% of cases, insensible to erythromycin, lincomycin, vancomycin and linzolid. Thus, the results of antibioticograms were found to be both stable and sensitive to antibacterial isolates, some of which were sensitive or insensitive to 100.0% antibacterial drugs.

Diagnostic examination of patients with bacterial arthritis of knee joints and periprosthetic of hip joints requires a comprehensive approach based on the results of clinical, instrumental and laboratory methods of investigation. On the basis of our research, we developed a diagnostic algorithm for clinical labora-

Table 3. Results of clinical-microscopic tests of articular puncture of patients (M±m)

Markers	Normative indicators, Lim [2]	Patients with bacterial arthritis of knee joints, n=12	Patients with periprosthetic infection of hip joints, n=10
Cytosis, 10 ⁹ /l	0,10 – 0,50	19,50±1,45	28,70±1,90
Neutrophils, %	0 – 25,0	77,00±1,24	90,20±0,49
Lymphocytes, %	0 – 78,0	5,58±0,43	4,10±0,31
Synoviocytes, %	0 – 12,0	15,58±1,44	3,90±0,41
Macrophages, %	0 – 21,0	1,83±0,30	0,79±0,25

tory examination for the comprehensive evaluation of the condition of patients with bacterial arthritis of the knee joints and periprosthetic infection of the hip joints. The following laboratory markers are included into the diagnostic algorithm for clinical laboratory examination of patients with bacterial arthritis of the knee joints: the number of rodenuclear neutrophils, ESR, glycoproteins, haptoglobin (indicators of the degree of inflammation), chondroitin sulfates (markers of degradation of cartilage and bone tissue of affected joints), CIC (indicator of reactivity of the immune system to toxic infectious inflammatory process), cytositis, neutrophils and synoviocytes (markers of the state of the articular punctatus and the nature of the inflammatory process). The most informative laboratory markers for periprosthetic infection of the hip joints are: the number of red blood cells and hemoglobin content (indicators of erythrocytopenia as a consequence of the chronic inflammatory process), lymphocytes, ESR, LII and LI (endogenous intoxication markers and immune response), glycoproteins, haptoglobin and chondroitin sulfates, CIC, cytositis and neutrophils of the articular point. Application of data of laboratory markers will allow to comprehensively assess the condition of patients with bacterial arthritis of the knee joints and periprosthetic of hip joints in clinical orthopedic practice.

Conclusions.

1. In the study we assessed the condition of patients with bacterial arthritis of the knee joints and periprosthetic of hip joints on the basis of the results of hematological, biochemical, immunological, clinical-microscopic and bacteriological studies, and developed an algorithm for their clinical and laboratory examination.
2. While analyzing the results of the general blood tests and calculating the integral indicators of leukogram, we found out that there was an acute inflammatory process in patients with bacterial arthritis, which was characterized by neutrophilia, and a 3.2-fold increase in ESR. At the same time we observed anemia, lymphocytosis, a 4.7 times increase in ESR, and changes in the integral indicators of leukograms (LI and LII) in patients with periprosthetic of hip joints, indicating the severe endogenous intoxication and immunosuppression as a result of prolonged infectious inflammatory process in periprostheses tissues.
3. According to the results of biochemical blood tests, the content of glycoproteins in the blood of patients was 2 times increased in bacterial arthritis of knee joints, chondroitin sulfates was 2,35 times higher, and haptoglobin increased by 58,2%. The content of glycoproteins increased 2.40 times, chondroitin sulfates was 2.86 times higher, and haptoglobin increased 2.28 times in patients with periprosthetic infection of the hip joints compared with the control group. These results indicate the inflammatory process and destructive violations of the connective tissue of the affected joints in both groups of patients.
4. The content of CIC in the blood of patients with bacterial arthritis of the knee joints increased by 88.1% in patients with periprosthetic infection it was 2.43 times higher than in the control group, indicating a severer course of bacterial infection in patients with periprotic infection comparatively with bacterial arthritis.
5. During the clinical-microscopic examination of articular punctatus in patients with bacterial arthritis of the knee joints, it was found out that the level of cytositis varied from 13.0 to 25.0 G/l, the number of neutrophilic leukocytes significantly exceeded the norm limits from 68 to 83%. However, the number of lymphocytes did not go beyond the normative indexes and ranged from 3 to 8%; the number of synoviocytes ranged from

- 9 to 25%, indicating inflammatory and destructive changes in articular cartilage. A higher cytoskeleton rate ranged from 21.0 to 38.0 G / l, as well as a higher percentage of neutrophilic leukocytes in punctatus ranged from 88.0 to 93.0 % was observed in patients with periprosthetic infection of the hip joints indicating a severer course of inflammation in the periarticular tissues.
6. *Staphylococcus aureus* isolated from patients with bacterial arthritis of the knee joints was sensitive to carbenicillin, cefobid and tigecycline in 100 % of cases, and in 100% of cases it was insensitive to cefuroxime and aztreonam. *Streptococcus pyogenes* was susceptible to none of the antibacterial agents in 100% of cases, and was not susceptible to Azrethona and Lomefloxacin in 100 % of cases.
7. *Staphylococcus intermedius* isolated from patients with periprosthetic of hip joints was 100 % sensitive only to tiogecycline, and in 100 % of cases it was insensitive to cefuroxime and aztreonam. *Pseudomonas aeruginosa* was susceptible to amoxicillin in 100 % of cases, amoxicillin with clavulanic acid, ceftriaxone, cefobid, sulperazone, aztreonam, azithromycin, gentamicin, moxifloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin and gatifloxacin. It was also insensitive to erythromycin, lincomycin, vancomycin and linzolid in 100 % of cases.
8. The developed algorithm of clinical and laboratory examination of patients is based on the most informative laboratory markers for bacterial arthritis of the knee joints: the number of rodenuclear neutrophils, ESR, glycoproteins, haptoglobin (indicators of the degree of inflammation), chondroitin sulfates (markers of degradation of cartilage and bone tissue of affected joints), CIC (the indicator of reactivity of the immune system to the toxic-infectious inflammatory process), cytositis, neutrophils and synoviocytes (markers of the state of the articular punctatus and the nature of the fuel process).
9. The most informative laboratory markers for periprosthetic infection of the hip joints are: the number of red blood cells and the hemoglobin content (indicators of erythrocytopenia as a consequence of the chronic inflammatory process), lymphocytes, ESR, LII and LI (markers of endogenous intoxication and immune response), glycoproteins, haptoglobin and chondroitin sulfates, CIC; cytositis and neutrophils of the articular punctatus.

REFERENCES

1. Белов Б.С. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава: современные аспекты // Современная ревматология. 2010. 3; 10–17.
2. Белов Б.С., Макаров С.А., Бялык Е.И. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава // Научно-практическая ревматология. 2017. 55(2); С. 192–200.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998; 459.
4. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса, Экология, 2005; 616.
5. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. Учебное пособие. М.: Медпресс – Генформ, 2013; 736.
6. Карбышева С.Б., Григоричева Л.Г., Жильцов И.В., Семенов В.М., Золовкина А.Г., Веремей И.С., Трампуш А. Д-лактат – маркер бактериального воспаления нативных и протезированных суставов //Травматология и ортопедия России. 2017; 23, 2. 6–14.
7. Карищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. СПб., Интермедика, 1999; 2. 307.
8. Корж А.А., Коваленко В.Н., Корж Н.А., Горидова Л.Д.,

Дедух Н.В., Зупанец И.А., Филиппенко В.А., Гращенко-ва Т.Н., Леонтьева Ф.С., Ивашковский А.И. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы. Книга третья. Харьков, Основа, 1998; 149.

9. Левченко П.А., Алексеев С.А., Деркачев В.С. Острые гнойные бурситы и артриты конечностей: учебно-методическое пособие. Минск, 2012. 15.

10. Леонтьева Ф.С., Морозенко Д.В., Корж І.В., Гусаков І.В., Кузнецова Н.В. Интегральні показники лейкограми в оцінці імунного статусу хворих на остеоартроз великих суглобів //

Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2012; 4. 79–83.

11. Морозенко Д.В., Леонтьева Ф.С. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у клінічній та експериментальній медицині // Молодий вчений. 2016. 2(29); 168–172.

12. Шевцова О.В., Леонтьева Ф.С., Морозенко Д.В., Гусаков І.В., Яковенко Н.В. Стан системи гемостазу та біохімічні показники крові при бактеріальних артритах кульшового і колінного суглобів // Вісник проблем біології і медицини. 2015; 1(98). 163–165.

SUMMARY

CLINICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL ARTHRITIS OF KNEE JOINT AND PERIPROSTHETIC INFECTION OF HIP JOINT

^{1,2}Morozenko D., ²Marushak O., ¹Gliebova K., ¹Shakun O., ¹Skochelias O.

¹National University of Pharmacy, Kharkiv; ²Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine

Based on the results of hematological, biochemical, immunological, clinical microscopic and bacteriological studies, the article assessed the condition of patients with bacterial arthritis of the knee joints and periprosthetic infection of the hip joints and developed an algorithm for their clinical and laboratory examination. The algorithm clinical-laboratory examination of patients based on the most informative laboratory markers for bacterial arthritis of the knee: number of stab neutrophils, erythrocyte sedimentation rate, glycoproteins, haptoglobin (the

exponents of the inflammatory process), chondroitinsulfates (markers destruction of cartilage and bone of the affected joints) circulating immune complexes (an indicator of the reactivity of the immune system to the toxic-infectious inflammatory process), cytosin, neutrophils and synoviocytes (markers of articular punctate and the nature of the inflammatory process).

Keywords: bacterial arthritis, periprosthetic infection, clinical and biochemical markers, glycoproteins, chondroitinsulfates, haptoglobin, cytosin, neutrophils, synoviocytes.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО АРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА И ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

^{1,2}Морозенко Д.В., ²Марушак А.П., ¹Глебова Е.В., ¹Шакун Е.А., ¹Скочеляс О.М.

¹Национальный фармацевтический университет; ²Государственное учреждение «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, Украина

В статье на основе результатов гематологических, биохимических, иммунологических, клинико-микроскопических и бактериологических исследований проведена оценка состояния пациентов с бактериальными артритами коленных суставов и перипротезной инфекцией тазобедренных суставов. Разработан алгоритм клинико-лабораторного обследования больных, который основывается на наиболее информативных лабораторных маркерах при бактериальном артрите коленных суставов: количество

палочкоядерных нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов, гликопротеины, гаптоглобин (показатели степени воспалительного процесса), хондроитинсульфаты (маркеры деструкции хрящевой и костной ткани пораженных суставов), циркулирующие иммунные комплексы (показатель реактивности иммунной системы на токсико-инфекционный воспалительный процесс), цитоз, нейтрофилы и синовиоциты (маркеры состояния суставного пунктата и характера воспалительного процесса).

რეზიუმე

კლინიკურ-ბიოქიმიური მარკერები მუხლის სახსრის ბაქტერიული ართრიტის და მენჯ-ბარძაყის სახსრის პერიპროტეზული ინფექციის დიაგნოსტიკაში

^{1,2}დ. მოროზენკო, ²ა. მარუშაკი, ¹ე. გლებოვა, ¹ე. შაკუნი, ¹ო. სკოჩელიასი

¹ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი; ²უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის პროფ. მსიტენკოს სახელობის ხერხემლის და სახსრების პათოლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

სტატიაში პემატოლოგიური, ბიოქიმიური, იმუნოლოგიური, კლინიკურ-მიკროსკოპული და ბაქტერიოლოგიური კვლევებით მიღებული შედეგების საფუძველზე

შეფასებულია მუხლის სახსრის ბაქტერიული ართრიტის და მენჯ-ბარძაყის სახსრის პერიპროტეზული ინფექციის მქონე პაციენტების მდგომარეობა და

შემუშავებულია მათი კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევების ალგორითმი, რომელიც ეფუძნება ინფორმაციულ ლაბორატორიულ მარკერებს მუხლის სახსრების ბაქტერიული ართრიტების დროს: ჩხირბირთვიანი ნეიტროფილების რაოდენობა, ერთროციტების დაღეჭვის სიჩქარე, გლიკოპროტეინები, ჰაპტოგლობინი (ანთებით პროცესის ხარისხის მანვენებლები), ქონ-

დროიტინსულფატები (დაზიანებული სახსრების სრტილოვანი და ძვლოვანი ქსოვილების დესტრუქციის მარკერები). ცირკულირებადი იმუნური კომპლექსები (ტოქსიკურ-ინფექციურ ანთებით პროცესზე იმუნური სისტემის რეაქციულობის მარკერები), ციტოზი, ნეიტროფილები და სინოვიოციტები (სახსრის პუნქტატის მდგომარეობის და ანთებით პროცესის მარკერები).

EPIDEMIOLOGY AND MANAGEMENT OF OVARIAN CANCER BASED ON THE CLINICAL EXPERIENCE OF THE SOUTHERN REGION OF UKRAINE

Rybin A., Varabina A., Broshkov M.

Odessa National Medical University, Ukraine

Clinical epidemiology is the medical discipline that studies the patterns of the occurrence and spread of any diseases, makes prediction of them in each specific patient based on the study of the clinical course of the disease in similar cases. Clinical epidemiology of cancer is rapidly developing, at the regional and national level, etiological studies are conducted with potential clinical and public health programs that allow early cancer detection and prevention strategies to be developed, as well as assess their effectiveness [8,11,12].

The efforts of clinical epidemiology specialists focus on exploring the absolute risk of the development of cancer, from the discovery of risk markers to developing and evaluating analysis, with the aim of introducing forward-looking (advanced) markers into clinical practice. Risk markers may include genetic characteristics, environmental factors, molecular biomarkers, medical imaging results (results of medical visualization) or any other clinical and instrumental or clinical laboratory research. However, in the field of oncogynecology, there is still a lack of fundamental clinical and epidemiological studies [7,10].

The victims of ovarian cancer die every year around the world. One of the first cases of ovarian cancer that is described in the history of medicine is the history of the disease of Mary Tudor, Queen of the United Kingdom, who lived only 42 years. According to IARC experts, about 225,000 cases are reported annually and nearly 150,000 women die of this disease. According to epidemiological monitoring, the highest prevalence rates in the ovarian cancer (10-12 cases per 100,000 population) are typical of Western Europe and North America (Fig. 1), while the lowest are China and the countries of Africa and Latin America (less than 3 cases per 100,000 population). Such essential differences are due mainly to the lack of effective diagnosis and limited availability of specialized care [1,5,7].

According to mortality rates, Ovarian cancer ahead of cervical or uterine cancer, came in fifth out of the causes of death from tumors in women. The mortality of ovarian cancer patients in the first year after the diagnosis is 35% [5]. According to domestic and foreign authors, the overall five-year survival rate of ovarian cancer patients does not exceed 35-40% [8]. (These) Data are due to asymptomatic ovarian cancer at early onset leading to late diagnosis of the disease when it is impossible to do the radical surgery.

It should also be noted that in recent years in developed countries there has been a tendency towards a decrease in mortality

from Ovarian cancer (from an average of 6.2 to 5.9 cases per 100,000 population). The best results are presented in Scandinavian countries, Great Britain, Germany and the Netherlands, where prescription of oral contraceptives is preferred and is considered as one of the potentially protective factors [6].

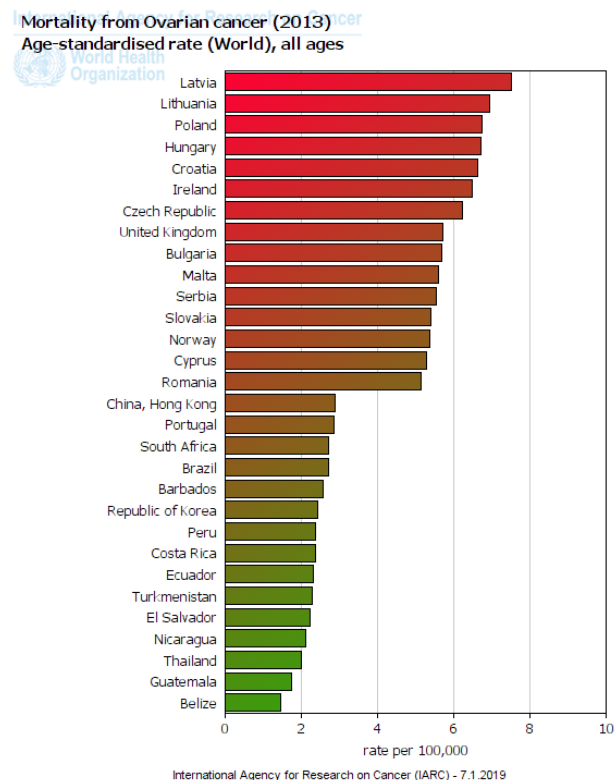


Fig. 1. Mortality from Ovarian cancer in the world, age-standardised rate

In Ukraine, from 2001 to 2016, the one-year survival rate of ovarian cancer patients decreased from 36.2 to 26.3%. However, only 20.4% of ovarian cancer cases were diagnosed on cancer screening in 2016 in Ukraine. It confirms the data of domestic and foreign authors about the lack of effectiveness of screening programs for the detection of ovarian cancer [1,3,9]. According to the latest published national cancer-registry it was 25.7% of

one-year survival in 2017. The corresponding figure was only 19.3% in Odessa region [2,4].

The aim of the study was to evaluate the clinical and epidemiological characteristics of ovarian cancer patients on the example of the southern region of Ukraine.

Material and methods. The research was carried out at the clinical bases of the Department of surgery №4 with oncology course of Odessa National Medical University. There were analysed the standardized indicators of morbidity and mortality for 2007-2016. In addition, there were analysed the survival of 350 patients in stage III-IV ovarian cancer from 2011 to 2015. We assessed the overall one- and three-year survival (OS - overall survival); one-and three-year disease free survival (DFS - disease free survival); FFTF - freedom from treatment failure; EFS - event free survival.

All patients were examined using generally accepted clinical and laboratory methods according to the standards of diagnosis and treatment of cancer patients, approved by orders of Ministry of Health of Ukraine No. 140 dated July 27, 1998 and No. 554 dated September 17, 2007. The stage of the tumor process was determined according to the International Classification of TNM of 6th Edition (2009). Patients have agreed to use individual clinical data (evidence) for scientific purposes.

There were created the lifetime curves and values of a surrogate variable by the Kaplan-Mayer method. Statistical analysis of the data was carried out using the Statistica 10.0 (Dell Stat-Soft Inc., USA).

Results and their discussion. It was established that during the analyzed period (2007-2016) there was a gradual decrease in mortality from ovarian cancer against the background of more stable indicators of morbidity, which also showed a tendency to decrease (Figs. 2, 3).

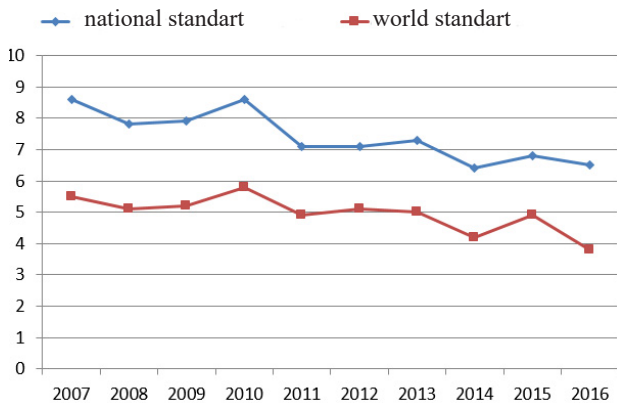


Fig. 2. Dynamics of mortality from ovarian cancer in Odessa region (NKR, 2007-2016)

Therefore, if in 2007 the standardized mortality rate was 5.5 cases per 100,000 population, then in 2016 - 3.8 cases.

The standard mortality rate in the population is calculated according to the age structure of the «standard population». As the population standard, a world population standard can be selected, which allows to compare the level of morbidity with other countries of the world. As a world standard, the structure of the population is used, which is based on the analysis of the age structure of the population in 24 countries in 1960 by the well-known Japanese explorer Segi M. and later modified in 1966 by the group Doll R. et al. The Ukrainian population standard calculation was based on the age structure of the population of Ukraine during the 2000

census. As can be seen from the graph below, the differences between the two standards are quite pronounced, which is explained by the application of various weighted age ratios in both models.

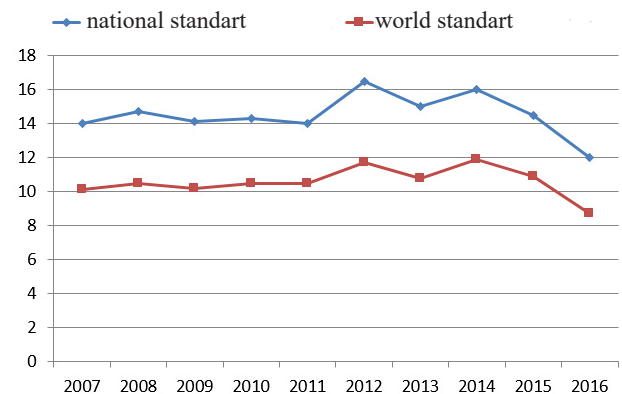


Fig. 3. Morbidity dynamics of OC in Odessa region (NKR, 2007-2016)

As shown in pic. 3 graph, there was a short increase of the incidence of OC in 2012 (according to the national standard, up to 16.5 cases per 100 thousand population). This circumstance does not correspond to the dynamics of mortality and, most likely, is explained by the measures of the regional program, which is aimed at optimizing cancer screening.

In the clinical examination of patients with severe forms of OC, several criteria, such as: patients' complaints, general, obstetric and gynecological anamnesis, state of sexual, menstrual and reproductive functions, genealogical history, questionnaires with a detailed anamnesis investigation, were studied according to the stages of ovarian tumor pathogenesis.

The average age of the examined patients was 53.8±1.9 years, with a range of 48-69 years. Menstrual cycle was maintained only in 16.3% of patients, the rest was in menopause. Stage IV (TxNxM1) was determined in 7.7% of patients, stage IIIA (T3aN0M0) - 13.4%, IIIB (T3bN0M0) - 15.7%, and 63.1% - IIIC (T3cN0M0). Most often serodic adenocarcinoma (87.7%) was diagnosed, rarely sero-papillary adenocarcinoma (12.3%). The vast majority of patients had a poorly-differentiated tumor grade (G1 - 7.1%, G2 - 52.3%, G3 - 40.6%). Metastasis in the large omentum was found in 53.6% of patients, peritoneum carcinomatosis - 23.2%, pleural cavity - 23.2%. There were no metastases in the liver of the examined patients.

As can be seen from the table below, the average age of patients was the same and was (55.3±0.9) years in patients with retrospective group and (53.8±1.9) years - prospective group, which is not differ significantly among themselves. Among the examined patients with OC, mainly with the IIIC stage, respectively 122 (64.6%) and 221 (63.1%) in retro- and prospective groups. Most patients had menopause - 150 (79.4%) and 293 (83.7%) in retro- and prospective groups, respectively.

Grade of the removed tumors was different - well-, poorly- and undifferentiated tumors, but in both groups poorly-differentiated tumors were prevalent - 61.4 and 52.3% in patients with retrospective and prospective groups, respectively. The vast majority of patients in both of the studied groups had metastasis in the large omentum diagnosed: 141 (74.6%) and 81 (53.6%) patients with OC of the retrospective and prospective groups, respectively.

Regarding the received treatment, 50 patients (Group I) received standard first line adjuvant platinum chemotherapy with-

Table. Patients survival in different clinical groups

Indicator	I group (n=50)	II group (n=300)		
		1st subgroup (n=77)	2nd subgroup (n=98)	3d subgroup (n=125)
OS, mo.	28,3±1,4	25,2±0,8	33,1±1,4	36,8±1,9*
DFS, mo.	14,1±0,4	12,8±0,4	17,2±1,6	29,8±1,4*
FFTF, mo.	14,4±0,3	12,7±0,2	17,0±1,6	29,7±1,5*
EFS, mo.	14,5±0,3	12,4±0,3	16,8±0,9	29,5±1,1*
PFS, mo.	13,9±0,3	11,6±0,2	16,9±0,8	28,9±0,4

note: * - Differences with other clinical groups are statistically significant ($p < 0,05$)

out the use of protective therapy (cisplatin 75 mg / m² intravenously with hydration and forced diuresis every 3 weeks), and the rest of patients (group II) were given differentiated treatment depending on the predicted sensitivity of ovarian cancer to chemotherapy with platinum drugs. The last group was divided into 3 subgroups depending on the predicted effect of platinum:

1 subgroup (n=77) - patients with supposed platinum refractoriness, which treatment was started with chemotherapy of the second line (paclitaxel 175 mg/m² intravenously every 3 weeks with standard premedication with corticosteroids, antihistamines and H₂-histamine receptor blockers: 12 mg of dexamethasone inside or intramuscularly for 12 and 6 hours, 150 mg of ranitidine and 50 mg of dimedrol intramuscularly for 30-60 minutes prior to administration, using special infusion systems not containing polyvinyl chloride. In case of impossibility to purchase paclitaxel patients were treated by HemA scheme (doxorubicin 50 mg/m² intravenous infusion on day 1, gemcitabine 1000 mg/m² intravenous infusion of 1, 8 day 21-day cycle palliative chemotherapy);

2 subgroups (n=98) - patients with supposed platinum resistance, which sanogenetic disorders and dysregulation pathology (nitric oxide donors, detoxicants, drugs that reduce the level of uric acid in the blood, hyperthermic chemophorfusion HIPEC) was corrected during the standard adjuvant chemotherapy of the first line of platinum preparations;

Subgroup 3 (n=125) - patients with suspected sensitivity to platinum preparations treated with platinum drugs in accordance with standards (cisplatin 50 mg / m² intravenously dropped with hydration and forced diuresis every 3 weeks).

Further analysis showed that the application of a differentiated approach shows an increase in survival rates (Table).

As can be seen from the above data, the introduction of pathoge-

netically-based schemes of complex medical therapy, considering the level of platinum resistance, can significantly lengthen the lifetime of patients with ovarian cancer. In particular, overall survival in the 2nd subgroup of Group II increased to 33.1±1.4 months, and in the 3rd subgroup - to 36.8±1.9 months. This corresponds to ranges of 5.0-71.1 months and 3.0-73.3 months respectively.

As can be seen from picture 4 below, the most critical reduction in the number of survived patients starts 2 years after the start of treatment according to the modified scheme (a) and already in a year - when using standard treatment regimens that do not correct existing rejection of redox homeostasis and nitric mechanisms of autoregulation.

The best results were obtained in platinum-sensitive patients - almost all of them survived up to 3 years after the intervention and the course of PCT. A shorter survival period for platinum-resistant patients is obviously associated with more profound violations of cell cycle regulation in these patients. On this side, it is important to evaluate the quality of life of patients with OC - after all, we are interested not only in extending the life span but also in maximizing possible physical and social adaptation.

As for the results obtained in the 2nd subgroup, where HIPEC technology was used, they indicate a tendency to increase the life expectancy of patients with OC. Thus, the overall survival rate was on average 33.1±1.4 months, DFS was 17.2±1.6 months, and FFTF was 17.0±1.6 months. Accordingly, EFS was 16.8±0.9 months, and PFS was 16.9±0.8 months. Therefore, the use of HIPEC has significantly improved the treatment outcomes. At the same time, there were no significant differences in the survival of patients with OC depending on the HIPEC method (intraoperative application or therapy at the postoperative stage) ($p > 0.05$).

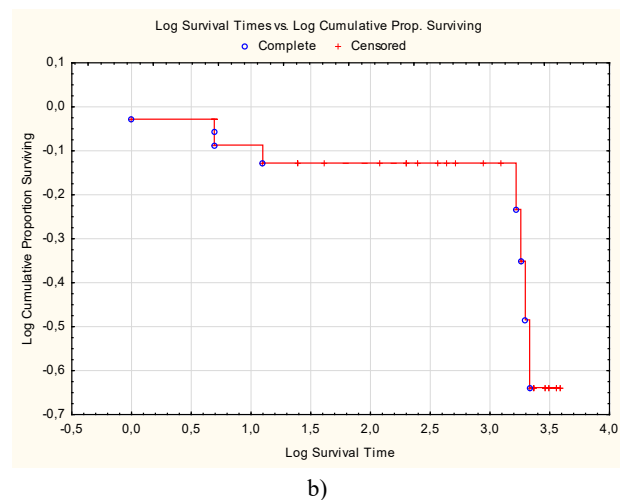
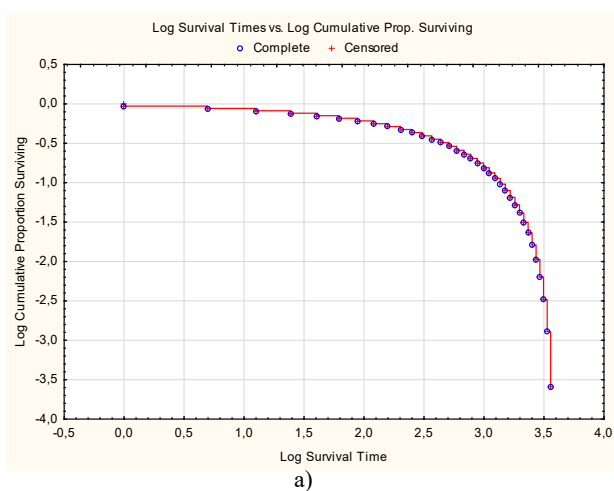


Fig. 4. Survival of patients with ovarian cancer after treatment (a - modified treatment scheme, b - traditional treatment)

Conclusions.

1. The dynamics of the standardized indicators of morbidity and mortality from the OC indicates probable depopulation and the effectiveness of the measures used in the region in the primary and secondary prevention of oncopathology

2. The overall survival of patients with severe forms of OC does not exceed 30 months (28.3±1.4 months).

REFERENCES

1. National Cancer Register <http://unci.org.ua/spetsialistam/nacionalnij-kancer-reyestr/>
2. Patent for utility model 107273 UA; МПК G 1 N 33/48 (2006.01) Prediction method of platinum resistance in patients with ovarian cancer / Rybin A.I. - № u201512539 ; app. 18.12.2015 ; publ. 25.05.2016. – bul. 10
3. Stepurko T., Semygina T., Barska Y., Zahozha B., Harchenko N.. Health index of Ukraine–2018: Results of nationwide research. Kyiv, 2018. 197 p.
4. Au KK, Josahkian JA, Francis JA, Squire JA, Koti M. Current state of biomarkers in ovarian cancer prognosis. *Future Oncol.* 2015;11(23):3187-95.

5. Doll, R., Payne, P., Waterhouse, J.A.H. eds (2016). *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. XI. Union Internationale Centre le Cancer, Geneva
6. Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2018 Jan;148(1):204-212.
7. IARC. <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>
8. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Jan;26(1):55-62.
9. Rybin A. I. Dynamics of survival in patients with ovarian cancer of III-IV degree / A. I. Rybin, V. S. Svitsitsky // *Вісник Вінницького націон. мед. ун-ту.* – 2017. - Т. 21, № 1 (ч. 2). - С. 294–297
10. Segi, M. (1960) *Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–2007)*. Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan.
11. Temkin SM, Miller EA, Samimi G, Berg CD, Pinsky P, Minasian L. Outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis and survival. *Eur J Cancer.* 2017 Dec;87:182-188.
12. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May;41:3-14.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGY AND MANAGEMENT OF OVARIAN CANCER BASED ON THE CLINICAL EXPERIENCE OF THE SOUTHERN REGION OF UKRAINE

Rybin A., Varabina A., Broshkov M.

Odessa National Medical University, Ukraine

The aim of the study was to evaluate the clinical and epidemiological characteristics of the contingent of patients with RH on the example of the southern region of Ukraine. The research was carried out at the clinical bases of the Department of surgery № 4 with oncology course of the Odessa National Medical University. The standardized indicators of morbidity and mortality for 2007-2016 are analyzed. In addition, an analysis of the survival of 350 patients with stage III-IV in the period 2011-2015 was evaluated. The total one-and three-year survival (TS - total survival); disease free one-and three-year survival (DFS) - disease free survival; FFTF - freedom from treatment failure; event free survival (EFS) - event free survival were estimated. All patients were examined using conventional clinical and laboratory methods according to the standards of diagnosis and treatment of cancer patients, approved by orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 140 dated 27.07.1998 and No. 554 dated 17.09.2007. The stage of the tumor process was determined according to the International Classification of TNM 6-th edition (2009). Pa-

tients have agreed to use individual clinical data for scientific purposes. The lifetime curves and the values of the surrogate variable were created by the Kaplan-Meyer method. Statistical analysis of the data was performed using the Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., USA) package;

It was established that during the analyzed period (2007-2016) in Odessa oblast there was a gradual decrease in mortality from RV from 5.5 cases per 100,000 population in 2007 to 3.8 in 2016. Dynamics of standardized indicators of morbidity and mortality from the RN shows a probable depopulation and on the effectiveness of the measures used in the region in the primary and secondary prevention of oncopathology. The overall survival of patients with severe forms of URN does not exceed 30 months (28.3±1.4 months). The use of HIPEC technology can increase the overall survival rate to 33.1±1.4 months, DFS to 17.2±1.6 months, FFTF to 17.0±1.6 months, EFS to 16.8±0.9 months, and PFS - up to 16,9±0,8 months.

Keywords: ovarian cancer, survival, epidemiology, HIPEC, southern region of Ukraine.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ, ОСНОВАННАЯ НА КЛИНИЧЕСКОМ ОПЫТЕ ЮЖНОУКРАИНСКОГО РЕГИОНА

Рыбин А.И., Варабина А.О., Брошков М.М.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования - оценка клинико-эпидемиологических характеристик контингента больных раком яичника на примере южного региона Украины.

Исследование выполнено на клинических базах кафедры хирургии №4 с курсом онкологии Одесского национального медицинского университета. Проанализированы стандар-

IMPROVED DESIGN OF TEMPORARY PROSTHESIS FOR THE BONE AUGMENTATION AND TWO-STAGE DENTAL IMPLANTS OSSEOINTEGRATION PERIOD

Orjonikidze Z., Orjonikidze R., Panin A., Tsitsiashvili A., Arutyunov S.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russia

Improvement of dental implants micro- and macro-designs, biomaterials and surgical techniques allowed for expanding of indications for implant treatment. Implant-supported prosthetics has become a standard treatment option for partial/full edentulous patients [1,3-7].

At the same time, implant treatment is challenging in patients with less bone volume in the areas of missing teeth [1-6,12,13]. To increase the bone volume within the missing teeth area, dentists are forced to offer patients bone augmentation procedures [5,6]. In this case, the duration of treatment is increased up to 6-8 months or longer. To ensure successful healing and unhindered graft ossification, post-surgical area should be excluded from immediate loading [1,2]. On the other hand, most patients cannot afford to remain without any prosthesis for the required period of time. This is due to social status, aesthetic and functional needs [3,12]. Therefore, the temporary dentures become necessary. Various types of prostheses are used as a solution to this problem: acrylic removable partial, temporary implant-supported prosthesis, tooth supported bridges, vacuum-formed retainer, "Maryland Bridges", etc... [3,10,11].

At the same time, the use of any temporary prostheses is associated with compromises – they are not fully functional, become a source of infection and, most importantly, exert significant pressure onto treated area, which leads to unsatisfactory results of any bone augmentation and reconstructive surgery procedures [8,9,12]. The doctor and the patient face a dilemma in each case when making a choice of such temporary prosthesis design, which will not interfere with post-surgical wound healing, graft integration, augmentation area in general, and will allow the patient to feel socially adapted, in aspects of functionality and aesthetics [3,10]. Consequently, the search for optimal designs in temporary prosthesis for long term implant treatment in patients with limited bone tissue volume area is a significantly pressing task.

The aim of the study was to develop and evaluate the efficacy of an improved design of a temporary prosthesis for osseointegration period for two-stage dental implants as well as for the bone augmentation procedures.

Materials and methods. During the period of 2017-2018, the total of 21 vertical/horizontal bone augmentation surgical procedures were performed on the areas with 2 to 4 missing teeth in the distal upper/lower jaws at the Surgical Dentistry Department. Rebuilding of the bone volume was performed using guided bone regeneration technique, osteoplastic material and a barrier membrane. According to the manufacturer's

recommendations, the waiting period before the placement of dental implants was 6-8 months. Removable temporary dentures were pre-fabricated for the patients for this period: acrylic resin partial dentures – for 7 patients, vacuum-formed retainer – for 7 patients, and another 7 patients – medical-prophylactic device – an acrylic partial denture supported by temporary dental implant and Klammer fixation on the existing crowns in front of the edentulous area. The proposed prostheses were fixed immediately after the surgery, with minor correction having had carried out prior to it. Postoperative area changes were recorded within 4 weeks after the surgery,

Results and their discussion. The construction of the proposed medical-prophylactic device (prosthesis) is carried out by obtaining digital models of the patient's dentition in the preoperative period, their upload in a virtual articulator (Zirkonzhan), and upon defining of the small length removable denture border. Device consists of a base, artificial tooth and Klammer fixators. The prosthesis edge covers the inner oblique line on the lingual side and creates a gap of 2 mm in places planned for dental implants installation on the digital model between the base of the prosthesis and the prosthetic field; the Klammer system is represented by two T-shaped processes from the basis of the prosthesis connected to the occlusive line with the possibility of fixing on 2-3 supporting teeth located medially to the dentition defect. In this case, the monolithic prosthesis is made of dental polymethylmethacrylate in the preoperative period by additive 3D printing; installation of dental implants and one mini-dental nonintegrated implant with a spherical head, as close as possible to the distal border of the dentition defect. The patrician of the mini-dental implant is fixed in the base of the removable prosthesis of small length by means of self-hardening plastic (Fig.).

Analysis of the results of temporary prostheses use in the group 1 (with acrylic partial denture) revealed the following: on the 1st day – minor hyperemia, swelling of the post-surgical mucosa area, sutures are consistent (n=7; 100%). On the 3rd day – persistent hyperemia and swelling of the mucosa with the imbibition of facial soft tissues; sutures are consistent (n=7; 100%). On the 7th day – minor hyperemia of the post-surgical mucosa area (n=4; 57,1%); the mucosa is pale pink (n=3; 42,9%); sutures failure (n=4; 57,1%); sutures are consistent (n=3; 42,9%). On the 10th day – mucosa is pale pink (n=7; 100%); failure of the sutures (n=5; 71,4%); sutures are consistent (n=2; 28,57%). On the 14th and 21st day-the mucosa is unchanged (n=6; 85,7%); the divergence of the wound edges (n=4;

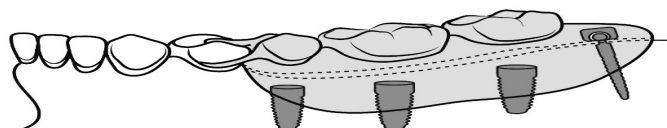


Fig. Medical prophylactic device draft

57,1%). On the 28th day – mucosa is unchanged (n=2; 28,5%); divergence of wound edges (n=5; 71,4%). All patients noted a feeling of discomfort in the postoperative area, the mobility of the prosthesis during chewing.

Examination of patients of group 2 with vacuum-formed retainer revealed the following: on the 1st day – minor hyperemia and swelling of the post-surgical mucosa area; sutures are consistent (n=7; 100%). On the 3rd day – significant hyperemia and swelling of the mucosa area; sutures are consistent (n=7; 100%). On the 7th day – minor hyperemia of the post-surgical mucosa area (n=3; 42,8%); the mucosa of pale pink color (n=6; 85,7%); sutures are consistent (n=7; 100%). On the 10th day – mucosa of pale pink color (n=7; 100%); sutures are consistent (n=7; 100%). On the 14th day – mucosa unchanged (n=7; 100%). On the 21st day – mucosa unchanged (n=6; 85,7%); the divergence of the wound edges (n=1; 14,3%), on the 28th day – mucosa unchanged (n=6; 85,7%); the divergence of the wound edges (n=3; 42,8%). All patients noted food getting under vacuum-formed retainer and difficulties during chewing.

Patients of group 3, using the proposed improved design of a one-sided temporary conditionally removable denture with support by temporary implant and existing crowns, limiting the defect from the proximal sides, noted the full ability of chewing and wearing the structure. In the first 3 days all patients had standard minor hyperemia and swelling of the post-surgical mucosa. There was not a one patient registered in the group 3 with wound edge dehiscence or a failure of sutures.

Conclusion. The developed and implemented medical-prophylactic device – temporary removable partial denture, supported by temporary dental implant and existing natural/artificial crowns, contributes to the prevention of complications and to decrease in length of surgical wound healing, thanks to the protective atraumatic effect and is more effective than traditional designs of removable partial dentures or vacuum-formed retainers.

REFERENCES

1. Арутюнов С.Д., Панин А.М., Антоник М., Юн Т., Адамян Р.А., Широков И. Особенности формирования окклюзии искусственных зубных рядов, опирающихся на денальные имплантаты. *Стоматология* 2012; 1(91): 54-58.

2. Арутюнов С.Д., Янишевич О.О., Лебеденко И.Я., Арутюнов А.С., Тридент В.В., Широков И.Я. Способ временного протезирования несъемными мостовидными зубными протезов на денальных имплантатах. Патент РФ на изобретение №2432924. Оpub. в ВІРМ. №31(том 3) – С.698.

3. Вольфарт Ш. Протезирование с опорой на имплантаты. Пер. А. Островский. М.: Азбука; 2016.

4. Зарб Д. Немного о протезировании на имплантатах и сдерживающих фиксаторах. «Качество денальных имплантатов». Пер. А. Островский. Изд.:Период; 2006; 7:104-106.

5. Иванов С.Ю., Мураев А.А., Ямуркова Н.Ы. Реконструктивная хирургия альвеолярной кости. М.: Геотар-Медиа, 2016.

6. Кулаков А.А. Под ред. Денальная имплантация. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2018.

7. Ломакин М.В. Новая система стоматологических остеоинтегрируемых имплантатов. Дисс.: М.: 2002; 210.

8. Цициашвили А.М., Панин А.М., Митронин В.А. Временное протезирование на этапе реабилитации после операции по увеличению объема костной ткани в области отсутствующих зубов в переднем отделе верхне-нижней челюсти. *Российская стоматология* 2018; 1(11): 28-29.

8. Tsitsiashvili, M. A., Panin A. M., V. A. Mitronin Temporary prosthetic rehabilitation phase after surgery to increase bone volume in the area of missing teeth in the anterior upper/lower jaw. // *Russian dentistry*. - M., - 2018. - №1 (11). - P. 28-29.

9. Chen S.T., Wilson T.G. Jr., Hammerle C.H.F. Immediate or early placement of implants following tooth extraction: Review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2004. Vol. 19 (suppl.). P. 12-25.

10. Conte GJ, Fagan MC, Kao RT. Provisional restorations: a key determinant for implant site development. *J Calif. Dent Assoc*. 2008; 36:261-7.

11. Dieterich H, Dieterich J. Die provisorische Versorgung. Fuchstal: Team-work media GmbH, 2002.

12. Khoury F, Hemprich A, Reinhardt S. Zur Methodik der absoluten Kieferkammerhöhung mit Becken-Knochen-Transplantaten und simultaner Implantation. *Z Zahnarzt Implantol* 1992; 8:149.

13. Orjonikidze R., Orjonikidze Z., Shirokov I. Arutyunov S. Non-removable denture prototypes, effective in dental implantation // *Georgian Medical News* 2018; 1(274): 31-37.

SUMMARY

IMPROVED DESIGN OF TEMPORARY PROSTHESIS FOR THE BONE AUGMENTATION AND TWO-STAGE DENTAL IMPLANTS OSSEOINTEGRATION PERIOD

Orjonikidze Z., Orjonikidze R., Panin A., Tsitsiashvili A., Arutyunov S.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russia

The study was performed on 21 edentulous patients, treated during the period of 2017 - 2018 at the Surgical Dentistry Department at the Moscow State University of Medicine and Dentistry. The patients underwent the procedures of bone augmentation, dental implant placement, and placement of various design temporary dentures for the periods preceding the placement of the permanent implant-supported dentures.

The authors have developed and implemented a medical-prophylactic device – an acrylic partial denture supported by

temporary dental implant and Klammer fixation on the existing crowns in front of the edentulous area. The results of the use of the device during the post-operative period were analyzed and compared to those of traditionally designed removable partial devices. The comparative analysis has shown that the medical-prophylactic device is superior to the temporary removable partial dentures and vacuum-formed retainers.

Keywords: bone augmentation, dental implant.

РЕЗЮМЕ

**УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ ДИЗАЙН ВРЕМЕННОГО ПРОТЕЗА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
В ПЕРИОД УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЁМА КОСТИ ЧЕЛЮСТИ И ДВУХЭТАПНОЙ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ**

Орджоникидзе З.Р., Орджоникидзе Р.З., Панин А.М., Цициашвили А.М., Аругюнов С.Д.

Московский государственный университет медицины и стоматологии им. А.И. Евдокимова, Российская Федерация

Авторами проведено исследование 21 пациента, проходившего лечение в период 2017-2018 гг. на кафедре хирургической стоматологии Московского государственного университета медицины и стоматологии. Пациенты проходили процедуры увеличения объёма костной ткани челюсти, имплантации дентальных имплантатов и установки временных зубных протезов различной конструкции в периоде послеоперационного заживления и остеointegrации, до установки постоянных протезов с опорой на имплантаты. Авторы разработали и внедрили лечебно-

профилактическое устройство - частичный акриловый протез, опирающийся на временный зубной имплантат, с фиксацией Klammer на существующих коронках перед зоной отсутствующих зубов. Результаты применения устройства в послеоперационном периоде были проанализированы и сопоставлены с результатами применения традиционно разработанных съёмных частичных временных устройств. Сравнительный анализ показал, что лечебно-профилактическое устройство превосходит временные съёмные частичные зубные протезы и вакуум-базированные устройства.

რეზიუმე

ავტორების მიერ მოცულობის გაზრდის და ორეტაპიანი ოსტეოინტეგრაციის პერიოდში გამოყენებული დროებითი პროთეზის სრულყოფილი დიზაინი

ზ.ორჯონიკიძე, რ.ორჯონიკიძე, ა.პანიანი, ა.ციციანიშვილი, ს.არგუნიანოვი

მოსკოვის ა.ევდოკიმოვის სახ. მედიცინისა და სტომატოლოგიის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, რუსეთის ფედერაცია

ავტორების მიერ გამოკვლეულია 21 პაციენტი, რომლებიც 2017-2018 წწ. პერიოდში მკურნალობდა მოსკოვის მედიცინისა და სტომატოლოგიის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ქირურგიული სტომატოლოგიის კათედრაზე. პაციენტებს უტარდებოდათ ყბის ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გაზრდის, დენტალური იმპლანტანტების იმპლემენტაციის და კბილთა სხვადასხვა კონსტრუქციის დროებითი პროთეზების ჩასმის პროცედურები შეხორცების პოსტოპერაციულ და ოსტეოინტეგრაციის პერიოდში, იმპლანტანტზე დაყრდნობილი მუდმივი პროთეზების ჩასმამდე. ავტორების მიერ შემუშავებული და დანერგილია

სამკურნალო-პროფილაქტიკური მოწყობილობა – დროებით იმპლანტანტზე დაყრდნობილი ნაწილობრივი აკრილური პროთეზი, Klammer-ის ფიქსაციით არარსებული კბილების ზონის წინ არსებულ გვირგვინებზე. მოწყობილობის გამოყენების შედეგები პოსტოპერაციულ პერიოდში გაანალიზდა და შედარდა ტრადიციული მოსახსნელი ნაწილობრივი პროთეზების გამოყენების შედეგებს. შედარებით ანალიზით გამოვლინდა, რომ სამკურნალო-პროფილაქტიკური მოწყობილობა უმჯობესია დროებით მოსახსნელ ნაწილობრივ პროთეზებთან და ვაკუუმ-დაფუძნებულ მოწყობილობებთან მიმართებით.

IMPACT OF ACCESS TO DENTAL SERVICES ON DENTAL CARIES RISK IN ADULT POPULATION OF GEORGIA

Zurabiani N., Suladze N., Margvelashvili-Malament M., Tkeshelashvili V.

University of Georgia, School of Health Sciences, Tbilisi, Georgia

Oral diseases, such as the dental caries and periodontal disease, are major health care burden worldwide. WHO recently published a global review of oral health, emphasizing that despite major improvements in dental services in several countries, oral health problems persist globally [1]. The WHO Global Oral Health Program has worked hard over the past five years to increase the awareness of oral health worldwide as an important component of general health and quality of life [5]. Tooth decay and/or early loss of teeth may lead to malnutrition and other comorbidity factors [2]. Caries and its complications affect the quality of life, both physiologically and psychologically [3,4]. In fact, caries prevalence decreased markedly in children and in adults up to 40 years old from 1975 to 2000. However, the overall risk for caries in older age groups (45 to 64, 65 to 84, and > 85 years old) did not decrease. And moreover, the risk of caries in 70 years old and older individuals has increased [6].

Additionally, social inequality exists in oral health across the world and within the countries. The WHO has recognized the importance of data collection on caries prevalence around the world [7]. Epidemiological studies of oral diseases have not been carried out in some rural parts of Georgia around 30 years. Therefore, the aim of the study was to collect the data on caries prevalence and oral health status among the adult population of Georgia.

Diseases probably have their roots in a complex chain of environmental and behavioral events which are shaped by broader socioeconomic determinants. Most studies of socio-behavioral risk factors in dental caries have been carried out in industrialized countries, but such reports from low- and middle-income countries have been published in recent years. World Health Organization international collaborative studies and other international studies of social factors in dental caries, using the same methodology, provide empirical evidence of social inequality in oral health across countries and across oral health care systems [8].

During the last five decades, measures to combat dental caries and periodontitis have been developed, tested and implemented in many populations around the world and are thought to have benefitted millions of people. Despite the huge effort, a large part of the world's population still suffers from these two oral diseases [9] which are the main causes of tooth loss. Dental caries is a lifelong disease. The two main etiological factors, management and frequency of free sugar intake, and regular removal of dental biofilm, should be taught at a young age and be applied throughout life until old age [10].

The objectives of the present paper are to outline the oral disease burden globally and to describe the influence of major socio-behavioral risk factors and the deficit of dental services, associated with the oral health in Georgian population.

Materials and methods. The study was performed according to the stratified cluster guidelines of the WHO pathfinder surveys. The index age groups were: I- (35-44), II-(45-54), III-(55-64), IV- (65-74) and V (75-84). The sampling sites were chosen according to the advice of local health administration as well as missing caries data bank areas, accounting for ecological, socio-economical and dental service accessibility variables. Caries prevalence was recorded with the measure of DMFT. For the participants with partial or complete edentulism, type of prosthodontic restoration (Fixed Dental Prosthesis, Removable Dental Prosthesis and Complete Denture) was also recorded. OHI_S index was used to study the oral hygiene status. The six surfaces examined for the OHI-S, are selected from four posterior and two anterior teeth. The average individual or group debris and calculus scores are combined to obtain the Simplified Oral Hygiene Index [11].

Self-administered questionnaires were distributed to all the participants in order to assess the following risk factors: social and financial status, general health conditions, oral hygiene skills, dental service accessibility, tobacco and alcohol use, dairy product and other food consumption.

The study was conducted from June 2017 to August 2018. Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 21.0 was used for data analysis.

Investigation was carried out in villages of high-mountainous regions: Svaneti, Racha, Samegrelo, where the ecological conditions are good, but dental service level is low, central areas of low-mountain regions: Kakheti and Tianeti, where the ecological conditions are normal and dental service is good, and the capital of Georgia – Tbilisi, where ecological conditions are bad, but dental service is good (Table 1).

The survey was carried out by dentists after a pre-informed consent of investigated people.

During the oral examination we studied: the number of teeth, caries intensity, presence of removable or non-removable constructions and oral hygiene status.

We used DMFT-index to study dental caries intensity. The DMFT-Index is applied to the permanent dentition and is expressed as the total number of teeth that are decayed (D), missing (M), or filled (F) in an individual [12].

Results and their discussion. A total of 1027 adults were examined. Group I (Svaneti): 210, Group II (Racha): 202, Group III (Samegrelo): 204, Group IV (Tbilisi): 163 and Group V (Kakheti): 135, Group VI (Tianeti): 113 (Table 1). High prevalence (100%) of dental caries and intensity (10.96) was recorded (Table 2).

Table 1. Number of examined adults in 7 regions of Georgia

Region	Svaneti	Racha	Samegrelo	Tbilisi	Kakheti	Tianeti
n	210	202	204	163	135	113
Total				1027		

Table 2. DMFT index in study population group

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DMF	1027	10.96	8.610	9.269

Table 3. DMFT index in different regions of Georgia

Region	DMFT index	Std. Deviation
Svaneti	12.46	9.55
Racha	9.67	9.15
Samegrelo	10.36	8.26
Tbilisi	9.34	6.013
Kakheti	12.56	8.27
Tianeti	12.02	9.21

$p < 0.05$

Table 4. Accessibility to dental service in different regions of Georgia

Region	Svaneti	Racha	Samegrelo	Tbilisi	Kakheti	Tianeti
Deficit of dental service	44%	48%	48%	0%	0%	6%
Financial problems	45%	39%	38%	16%	30%	32%
Other reason	11%	13%	14%	84%	70%	62%

Table 5. The number of employed people in study population

Region	Svaneti	Racha	Samegrelo	Tbilisi	Kakheti	Tianeti
Employed	22%	27%	32%	69%	55%	58%
Unemployed	78%	73%	68%	31%	45%	42%

Table 6. Dental caries intensity according to age

Age	N	DMF index	Std. Deviation	P<0.05
35-44	333	6.92	5.433	0.00
45-54	273	9.85	7.215	0.00
55-64	216	12.04	8.804	0.00
65-74	143	16.61	9.621	0.00
75-84	62	20.81	9.692	0.00

Table 7. The average number of decayed teeth in different regions of Georgia (age group: 35-44)

Region	Decayed teeth	p<0.05
Svaneti	8.399	0.00
Racha	6.676	0.00
Samegrelo	9.463	0.00
Tbilisi	9.53	0.00
Tianeti	6.203	0.00
Kakheti	6.5	0.00

According to our research high mean of DMFT-index was recorded in every regions of Georgia (Table 3).

There was statistically significant difference among the 6 regions of Georgia (Table 3). In spite of good ecological and nutrition conditions in the villages of high-mountainous regions of Georgia, dental caries intensity is very high. According to our study, the main reason of this problem is dental service deficit and financial problems (Table 4). 38-45% study population of high-mountain regions complained about financial problems, and 44-48% - about deficit of dental service. Based on the questionnaire most population in high-mountainous regions are unemployed (Table 5), there is dental service deficit and people aren't available to go to the dentist.

We evaluated the visit to the dentist for the last one year and found that in Svaneti only 27% of study population received

dental service, in Racha - 36%, in Samegrelo - 29%, in Tbilisi - 66%, in Tianeti - 47% and in Kakheti - 62%.

Dental caries intensity was increasing with age (Table 6).

Because of dental service deficit in high-mountainous regions, the number of decayed teeth is quite high and the number of treated teeth is relatively low in I age group (55-44) (Tables 7,8).

As for Tbilisi, the capital of Georgia where dental services are available and only 16% complain about financial problems, the number of damaged teeth is still high (I age group), which is related to unfavorable ecological and nutrition conditions (Tables 7,8).

As for Kakheti and Tianeti, ecological and nutritional conditions are normal and there is no dental service deficit. In these regions the number of decayed teeth was low and the number of treated teeth was high in comparison with high-mountainous regions (Tables 7,8).

Table 8. The average number of treated teeth in different regions of Georgia (age group: 35-44)

Region	Treated teeth	P<0.05
Svaneti	2.77	0.00
Racha	5.31	0.00
Samegrelo	4.75	0.00
Tbilisi	12.55	0.00
Tianeti	6.43	0.00
Kakheti	5.60	0.00

Table 9. OHI-S index in different regions of Georgia

Region	OHI-S index	Std. Deviation	P<0.05
Svaneti	2.29	0.88	0.00
Racha	2.46	0.88	0.00
Samegrelo	2.55	0.78	0.00
Tbilisi	1.80	0.69	0.00
Kakheti	2.48	0.62	0.00
Tianeti	2.09	0.59	0.00

Most of the study population noted that they brushed teeth everyday: once or twice a day. Despite of this the mean of OHI-S index was high in every regions of Georgia (Table 9), but in Tbilisi the mean of OHI-S index was comparatively low, because of good accessibility to oral care systems in this region.

Oral diseases, such as dental caries and periodontal disease, are major health care burden worldwide.

Dental caries prevalence and intensity is very high in Georgia as well. Dental caries is a multifactor disease. Oral hygiene, socio-economical factors, eating habits, general diseases, ecological factors, tobacco and alcohol use, fluoride deficit, accessibility to dental services play an important role in the development of oral diseases.

Our goal was to study the influence of accessibility to dental services on dental health in adult population of high mountain regions of Georgia.

It should be noted that due to the heavy socio-economic conditions, young population of Georgia is constantly moving from high mountainous regions to the capital and outside of the country. Therefore, relatively older population lives in the villages of high mountainous regions. Hence, we formed 5 age groups: I- (35-44), II-(45-54), III-(55-64), IV- (65-74) and V (75-84).

To study the dental caries in adult population of Georgia, we used DMFT-index (The DMFT Index is applied to the permanent dentition and is expressed as the total number of teeth that are decayed (D), missing (M), or filled (F) in an individual).

To study the oral hygiene status OHI_S index was used. The six surfaces, examined (studied) for the OHI-S were selected from four posterior and two anterior teeth. The average individual or group debris and calculus scores were combined to obtain the Simplified Oral Hygiene Index.

Statistical analysis showed high prevalence (100%) and intensity (10.96) of dental caries in adult population in different regions of Georgia.

In spite of good ecological and nutritional conditions in the villages of high-mountainous regions of Georgia, dental caries intensity is very high. According to our study the main reason of this problem is dental service deficit and financial problems.

Based on the questionnaire, most population in high-mountainous regions is unemployed, there is dental service deficit and people aren't able to go to the dentist.

As for the OHI-S index, it was high in every region of Georgia, but in Tbilisi, the mean of OHI_S index was comparatively low, because of good accessibility to oral care systems in this region.

The high prevalence of dental caries in the adult population of Georgia is explained by the low socio-economic status and low levels of dental service accessibility.

According to our research, dental service deficit and accessibility play an important role in oral health with ecological, nutritional and oral hygiene risk-factors.

REFERENCES

1. Bánóczy J, Rugg-Gunn A. Epidemiology and prevention of dental caries // *Acta Med Acad.* 2013;42(2):105-7.
2. ZviG.Loewy, Shoshana Galbut, Ephraim Loewy and David A. Felton. Influence of the Oral Microbiome on General Health. *Oral Microbiology in Periodontitis.* August 2018.
3. Xi Chen, Jennifer J Clark, John S Preisser, Supawadee Naorungroj, and Stephen K Shuman, DDS, MS- Dental Caries in Older Adults in the Last Year of Life // *J Am Geriatr Soc.* 2013 Aug; 61(8): 1345-1350.
4. Bertoldi C, Lalla M, Pradelli JM, Cortellini P, Lucchi A, Zaffe D. Risk factors and socioeconomic condition effects on periodontal and dental health: A pilot study among adults over fifty years of age // *Eur J Dent.* 2013 Jul;7(3):336-46.
5. Petersen PE, Ogawa H. Prevention of dental caries through the use of fluoride--the WHO approach // *Community Dent Health.* 2016;33(2):66-68.
6. Wagner Y, Heinrich-Weltzien R. Risk factors for dental problems: Recommendations for oral health in infancy. *Early Hum Dev.* 2017 Nov;114:16-21
7. World Dental Federation. FDI's definition of oral health. Available: <http://fdiworldental.org/oral-health/vision-2020/fdis-definition-of-oral-health.aspx> [cited 2016 Nov 1].

8. Sociobehavioural risk factors in dental caries – international perspective. Poul Erik Petersen, Oral Health Programme, Department of Chronic Disease and Health Promotion, World Health Organization, 20 Avenue Appia, CH1211 Geneva, Switzerland.
9. Marcenes, W., Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Flaxman, A., Naghavi, M., Lopez, A. & Murray, C. J. L. Global burden of oral conditions in 1990–2010: a systematic analysis // Journal of Dental Research 2013; 92: 592–597.
10. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Laverty D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe peri-

- odontitis – a comprehensive review//J ClinPeriodontol 2017; 44 (Suppl. 18): S94–S105.
11. Edward Lo, BDS, MDS, PhD, FHKAM. Caries Process and Prevention Strategies: Epidemiology. Epidemiology: The DMF Index. <https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce368/epidemiology-the-dmf-index>. 05.01.2015
12. Simplified Oral Hygiene Index | OHI-S. Malmo University. <https://www.mah.se/CAPP/Methods-and-Indices/Oral-Hygiene-Indices/Simplified-Oral-Hygiene-Index-OHI-S/> 05.01.2015.

SUMMARY

IMPACT OF ACCESS TO DENTAL SERVICES ON DENTAL CARIES RISK IN ADULT POPULATION OF GEORGIA

Zurabiani N., Suladze N., Margvelashvili-Malament M., Tkeshelashvili V.

University of Georgia, School of Health Sciences, Tbilisi, Georgia

The objectives of the present paper are to outline the oral disease burden globally and to describe the influence of major socio-behavioral risk factors and the deficit of dental services, associated with the oral health in Georgian population.

One thousand and twenty-seven subjects from 6 regions of Georgia were examined. Caries prevalence and oral hygiene status was assessed among the five age groups: I- (35-44), II-(45-54), III-(55-64), IV- (65–74), V- (75-84). A questionnaire was used to evaluate general health condition, alcohol and tobacco

consumption, oral hygiene habits and dental service accessibility. High prevalence (100%) of the dental caries and intensity of DMF=10.96 were recorded. There is high prevalence of the dental caries in the investigated areas of Georgia. Positive correlation between the dental caries and accessibility to dental services was noted.

Keywords: dental caries, Georgia, high mountainous region, dental service.

РЕЗЮМЕ

НЕДОСТУПНОСТЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛУГ - ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ КАРИЕСА У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ

Зурабиани Н.А., Суладзе Н.Н., Маргвелашвили-Маламент М.М., Ткешелашвили В.Ф.

Университет Грузии, Школа наук о здоровье, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось изучение влияния недоступности стоматологических услуг на здоровье полости рта у взрослого населения высокогорных районов Грузии.

Исследованы 1027 субъектов из 6 регионов Грузии. Распространенность кариеса и гигиена полости рта оценивалась в пяти возрастных группах: I - 35-44 года, II - 45-54, III- 55-64, IV - 65-74, V - 75-84 года. Оценка общего состояния здоровья, потребления алкоголя и табака, привычек гигиены полости рта и доступности стоматологических услуг произведена методом анкетирования респондентов.

Несмотря на хорошие экологические и пищевые условия у

взрослого населения высокогорных районов Грузии, показатели распространенности (100%) и интенсивности кариеса зубов высокие (Сванетия - 12,46, Рача - 9,67, Самегрело - 10,36).

В результате проведенного исследования установлено, что высокая распространенность кариеса у взрослого населения Грузии объясняется низким социально-экономическим статусом и низким уровнем доступности стоматологических услуг.

Дефицит и доступность стоматологических услуг играют значимую роль в экологических, пищевых и гигиенических факторах риска развития кариеса.

რეზიუმე

სტომატოლოგიური მომსახურების ხელმისაწვდომობა როგორც კბილის კარიესის განვითარების რისკ-ფაქტორი საქართველოს ზრდასრულ მოსახლეობაში

ნ. ზურაბიანი, ნ.სულაძე, მ.მარგველაშვილი-მალამენტ, ვ.ტკეშელაშვილი

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანდაცვის მეცნიერების სკოლა, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტომატოლოგიური მომსახურების ხელმისაწვდომობის გავლენის შესწავლა მაღალმთიანი მოსახლეობის სტომატოლოგიურ ჯანმრთელობაზე.

ეპიდემიოლოგიური კვლევა ჩატარდა საქართველოს 6 რეგიონში. გამოკვლეული იყო 1027 პირი 5 ასაკობრივ ჯგუფში: 35-44 წ., 45-54 წ., 55-64 წ., 65-74 წ., 75-84 წ. შეფასდა კარიესის გავრცელება, ინტენსივობა

და პირის ღრუს ჰიგიენური მდგომარეობა. გამოკვლევის დროს გამოყენებული იყო კითხვარი, რომლის დახმარებით შეფასდა ზოგადი ჯანმრთელობის მდგომარეობა, თამბაქოს და ალკოჰოლის მოხმარება, ჰიგიენური უნარ-ჩვევები და სტომატოლოგიური მომსახურებისადმი ხელმისაწვდომობა.

მიუსხედავად კარგი ეკოლოგიური და კვებითი პირობებისა საქართველოს მაღალმთიან რეგიონებში, კბილის კარიესის გავრცელება (100%) და ინტენსივობა (სვანეთი

- 12.46, რაჭა - 9.67, სამეგრელო - 10.36) აღმოჩნდა ძალიან მაღალი. კვლევის მიხედვით, ამ პრობლემის მთავარი მიზეზი არის სტომატოლოგიური მომსახურების დეფიციტი და ფინანსური პრობლემები და მოსახლეობისთვის სტომატოლოგიური მომსახურებისადმი ხელმისაწვდომობის ხარისხი მნიშვნელოვნად დაბალია.

დაფიქსირდა კორელაციური კავშირი კბილის კარიესის ინტენსივობასა და სტომატოლოგიური მომსახურების ხელმისაწვდომობას შორის.

РОЛЬ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Токарчук Н.И., Выжга Ю.В., Токарчук В.Т., Гарибех Э.Э.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Все большее число исследований демонстрируют как изменились причины пиелонефрита у детей раннего возраста [3]. Следует отметить, что у детей в возрасте до 3 лет пиелонефрит, как правило, развивается на фоне аномалий развития органов мочевой системы, среди которых преобладает пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), который способствует развитию фиброза паренхимы почки [2]. Наибольший риск формирования нефросклероза наблюдается именно на первом году жизни и составляет 40% всех случаев [1].

Патогенез поражения почечной паренхимы при пузырно-мочеточниковом рефлюксе весьма сложный и многоуровневый. Повышение давления в лоханках приводит к активации клеток канальцев и сосудистого эндотелия, что способствует продукции различных медиаторов воспаления, которые обеспечивают миграцию моноцитов, лейкоцитов в зону поражения с последующим формированием воспалительного инфильтрата. Вслед за ранними цитокинами (интерлейкинами 1, 6, 8) синтезируются пролиферативные цитокины, представителем которых является трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Последние научные исследования указывают на значимую роль трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в формировании и прогрессировании фибротических изменений. TGF- $\beta 1$, будучи фиброгенным цитокином, стимулирует изменения структуры почечной паренхимы, а также ее ремоделирование [6].

Известным является факт, что заболевание развивается в случае неблагоприятной комбинации полиморфных генов. Особенного внимания заслуживают исследования касательно восстановления взаимосвязей между пузырно-мочеточниковым рефлюксом и полиморфизмом гена TGF- $\beta 1$ (генотипы - 509 CC та +869 TT), что, по мнению ученых, позволяет определить склонность, а также улучшить диагностику процесса, особенно у детей раннего возраста [7].

Не менее актуальными остаются вопросы оптимизации диагностики активности воспалительного процесса при пиелонефрите у детей раннего возраста, так как стандартные маркеры воспаления, как правило, либо негативны, либо сомнительны, что усугубляет диагностический поиск [10]. Именно потому перспективным направлением остается поиск маркеров, способных при первых проявлениях заболевания, в короткий промежуток времени, определять активность воспалительного процесса. Значимым маркером для оценки прогрессирования поражения почек является

моноцитарный хемоатрактантный протеин 1-го типа (МХП-1), хемокин с наиболее выраженным хемотаксическим эффектом по отношению к моноцитам и Т-лимфоцитам. С чрезмерным синтезом данного агента связывают такие патофизиологические изменения как повышение синтеза интерлейкинов, адгезивных молекул и простагландинов мезангиальными клетками, утолщение базальной мембраны гломерул и нарушение интрагломерулярной гемодинамики [4]. МХП-1 – один из хематрактантов, обеспечивающий миграцию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, являясь полноценным медиатором воспаления [5].

МХП-1 потенцирует фибротические изменения в паренхиме почки [9]. Учитывая литературные данные, которые демонстрируют роль МХП-1 в качестве маркера-инициатора воспалительного процесса в почке, а также последующего поддержания заболевания, изучение показателя в аспекте нефрологической патологии у детей раннего возраста весьма актуально.

Цель исследования - определение показателей трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и моноцитарного хемоатрактантного протеина 1-го типа при пиелонефрите у детей раннего возраста.

Материал и методы. Проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 150 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет: 50 детей с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (основная группа), 50 детей с пиелонефритом без проявления рефлюксного процесса (группа сравнения). Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей. Критериями включения детей в основную группу исследования являлись: диагностированный пиелонефрит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, возраст детей до 3 лет, критериями исключения: генетическая и хромосомная патология, врожденные пороки развития органов и систем, помимо мочеполовой, хроническая болезнь почек, нарушение функции почек, хирургическая коррекция рефлюкса.

Для формирования выборки использован метод рандомизации и описательный тип исследования. Рандомизацию проводили блоками по 4 пациента для достижения равномерного распределения в подгруппах.

Всем пациентам проведены общепринятые (общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, бактериологическое исследование, анализ кала на я/г), биохимические (анализ крови с обязательным определением креатинина, мочевины),

а также инструментальные (УЗИ органов брюшной полости, почек, микционная и экскреторная урография) исследования.

В работе использовались специальные методы исследования для определения TGF- β 1 (иммуноферментный метод ELISA с использованием наборов Biosource, Europe S.A.), моноцитарного хемоатрактантного протеина-1 (иммуноферментный метод с набором «Human MCP-1», Platinum ELISA; BMS 281, BengerMedSystems, Австрия). Молекулярно-генетическое исследование заключалось в определении генотипа по полиморфизму C>T в позиции -509 и в позиции +869 T>C гена трансформирующего фактора роста β 1 (C-508T и T+869C) путем полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов при их определении путем электрофореза в 2,5% агарозном геле.

Результаты исследования статистически обработаны с помощью пакетов компьютерных программ «STATISTICA» for Windows 8.0.0. (SPSS.I.N.C.; 1989-1997), «STATISTICA 10.0» (StatSoftInc; 1984-1996), «Microsoft Excel». Проверка нормальности распределения количественных величин проведена с помощью описательной статистики, статистических критериев Shapiro-Wilk (для малых выборок $n < 50$) и Kolmogorov-Smirnov (для $n > 50$). Оценка типа распределения выполнялась посредством определения меры центральной тенденции между средним арифметическим, модой и медианой, а также симметричности и эксцесса. При расчете статистических величин определяли: среднее арифметическое выборки (M), среднее квадратичное отклонение (S), стандартную ошибку (m), 95% доверительные интервалы для среднего арифметического (CI).

Оценка достоверности разности между двумя средними величинами проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Для подтверждения достоверной разницы учитывалась общепринятая в медико-биологических исследованиях величина вероятности $p < 0,05$.

Для описания количественных признаков были представлены медианы и межквартильные отрезки [25;75%].

Сравнение средних значений количественных величин в независимых группах проводили методом однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

При сравнении трех независимых групп, данные которых не подчинялись закону нормального распределения, использовали критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test). Достоверность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли с помощью U-критерия Мана-Уитни, а между зависимыми величинами – с помощью критерия Вилкоксона.

В качестве критерия статистической зависимости между исследуемыми параметрами использовали линейный коэффициент корреляции (r), метод Пирсона.

Оценку частот качественных признаков проводили методом Вилсона с определением относительной частоты (P), ее стандартной ошибки (S) и 95% доверительного интервала (CI) и расчетом показателей хи-квадрат (χ^2) с определением их достоверности при $p < 0,05$.

Оценку степени влияния факторных признаков проводили по определению отношения шансов Odds Ratio (OR) с доверительным интервалом 95%.

Диагностическую ценность тестов определяли путем вычисления чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Проведено исследование влияния пузырно-мочеточникового рефлюкса на степень активности воспалительного процесса при пиелонефрите. Установлено, что у детей с рефлюксом наиболее часто развивается III степень активности воспалительного процесса (40%) из 50 пациентов в сравнении с I ((28%) из 50 пациентов), а также II ((32%) из 50 пациентов) степенями активности (OR=4,8, S=0,4, 95% CI: 1,89–12,37), $p < 0,05$, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в данной группе исследования, а при первичном пиелонефрите наиболее часто встречалась I (OR= 5,7, S=0,46, 95% CI: 2,32 – 14,43) и II (OR= 2,07, S=0,4, 95% CI: 1,63– 4,61) степени активности заболевания.

Следует обратить внимание, что общепринятые показатели активности воспалительного процесса имеют невысокую специфичность как при вторичном, так и при первичном пиелонефрите: специфичность лейкоцитоза при вторичном пиелонефрите составила Sp=0,4 (LR+1,05,+PV=51%,-PV=49%), а при первичном - Sp=0,56 (LR+1,12,+PV=40%,-PV=44%, индекс Каппа = -0,02). Специфичность определения СОЭ была невысокой как у детей основной группы (Sp=0,58; LR+1,32,+PV=44%, -PV=46%, индекс Каппа = -0,08), так и группы сравнения (Sp=0,6; LR+1,52,+PV=55%,-PV=53%, индекс Каппа = 0,08). Специфичность определения C-реактивного протеина среди обследуемых детей была незначительно выше (основная группа – Sp=0,66; LR+1,72,+PV=51%, -PV=50%, индекс Каппа = 0,02, группа сравнения – Sp=0,64; LR+1,52,+PV=25%,-PV=42%, индекс Каппа = -0,024), $p > 0,05$. Вышеприведенные факты способствуют поиску современных диагностических методов исследования активности воспалительного процесса при пиелонефрите. В связи с этим нами изучено содержание моноцитарного хемоатрактантного протеина 1 (МХП-1) в сыворотке крови обследуемых детей. Установлено, что у пациентов основной группы уровень МХП-1 сыворотки крови составил $474,6 \pm 114,37$ пг/мл [95% ДИ, 426,45-503,15], что достоверно превышает показатели детей группы сравнения ($384,51 \pm 106,78$ пг/мл) [95% ДИ, 223,45 - 468,52] и здоровых детей ($121,1 \pm 35,09$ пг/мл) [95% ДИ, 89,87-151,52], ($p < 0,001$).

Выявлено, что по мере роста активности воспалительного ответа при пиелонефрите, сывороточный уровень МХП-1 достоверно повышается независимо от группы обследуемых детей. При первичном пиелонефрите наблюдалась аналогичная тенденция, только показатели исследуемых маркеров были ниже показателей детей основной группы, $p < 0,05$.

Определена высокая чувствительность (85%) и специфичность (78%), прогностическая значимость позитивного (+PV) 0,72 и негативного 0,36 результатов показателя МХП-1 у детей основной группы.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил патогенетическую зависимость между активностью воспалительного процесса у детей раннего возраста с пиелонефритом. Определены позитивные корреляционные связи средней силы и сильные между МХП-1 и СРБ ($r_{xy} = 0,66$; $p < 0,01$) у детей раннего возраста с пиелонефритом.

Учитывая профибротическую направленность воспалительного процесса при пиелонефрите на фоне ПМР у детей раннего возраста, проведен ряд исследований с определением содержания TGF- β 1. Анализ профибротического маркера продемонстрировал достоверно высокий показатель TGF- β 1 у пациентов с пиелонефритом на фоне ПМР ($8,72 \pm 0,94$ нг/мл) [95% ДИ, 7,16-10,28] в сравнении с вариантом первичного пиелонефрита у детей ($5,67 \pm 0,65$ нг/мл)

[95% ДИ, 3,42-7,92], $p < 0,05$. В то же время среди пациентов контрольной группы показатель TGF-β1 достоверно ниже ($1,51 \pm 0,82$ нг/мл) [95% ДИ, 0,65-2,37] результатов у детей с пиелонефритом, $p < 0,01$.

Полученные результаты свидетельствуют, что повышение активности воспалительного процесса в почках сопровождается повышенным содержанием показателя фиброобразования. Таким образом, III степень активности воспалительного процесса при пиелонефрите сопровождается достоверно высоким показателем TGF-β1 ($9,23 \pm 1,48$ нг/мл% [ДИ, 6,83-11,38]) в сравнении со II ст. ($8,22 \pm 1,26$ нг/мл [95% ДИ, 7,03-9,78]) и I ст. активности ($4,63 \pm 0,49$ нг/мл [95% ДИ, 2,83-6,45]), $p < 0,05$.

Следует отметить, что у детей основной группы с максимальной активностью воспалительного процесса TGF-β1 обладал наивысшей чувствительностью (89%) и специфичностью (81%), прогностической значимостью позитивного (+PV) 0,84) и негативного (-PV) 0,35) результатов, диагностической точностью и показателем Каппа-Коена ($K = 0,90$). Эти результаты подтверждают согласованность показателей исследуемого маркера при воспалительном процессе и обосновывают необходимость его определения у детей с тяжелым течением пиелонефрита для изучения процессов фиброобразования в контексте данного заболевания.

Полученные результаты исследования демонстрируют увеличение профибротического показателя в зависимости от длительности заболевания. Среди пациентов с длительностью воспалительного процесса более 6 мес. содержание TGF-β1 ($9,02 \pm 2,04$ нг/мл) [95% ДИ, 6,98-11,06] существенно выше, чем у пациентов с длительностью заболевания до 3 месяцев, ($p < 0,05$).

Минимальное содержание TGF-β1 определялось в дебюте заболевания (TGF-β1 - ($4,01 \pm 1,03$ нг/мл) [95% ДИ, 2,98-5,04], ($p < 0,01$).

Сильная корреляционная связь установлена между содержанием TGF-β1 и длительностью воспалительного процесса при вторичном пиелонефрите ($r_{xy} = 0,78$) [95% ДИ, 0,63-0,88], $p < 0,001$. Сильная прямая корреляционная связь установлена между TGF-β1 и МХП-1 ($r_{xy} = 0,86$), [95% ДИ, 0,78-0,94], $p < 0,001$.

С целью определения генетических факторов, влияющих на формирование необратимых изменений в почках, определяли полиморфизм гена TGF-β1 в позициях -509 и +869 у обследуемых детей.

Характеристика генотипов полиморфного варианта -509 гена TGF-β1 у пациентов с пиелонефритом продемонстрировала, что в структуре данного заболевания гомозиготы мутантного аллеля С имеют наибольшую частоту, достоверно выше, чем у гетерозигот и гомозигот аллеля Т ($p < 0,05$).

При сравнении частотного распределения аллелей между детьми основной группы и группы сравнения, установлено, что у пациентов с первичным пиелонефритом частота минорного аллеля Т выше, чем в когорте детей с вторичным процессом (64% из 50 обследованных против 25% из 50 обследованных, $p < 0,05$). Частота мажорного аллеля С преимущественно наблюдалась в основной группе (74% из 50 обследуемых), $p < 0,05$.

При сравнении частотного распределения аллелей между детьми основной группы и группы сравнения установлено, что среди пациентов с вторичным пиелонефритом частота минорного аллеля С ниже, чем в группе пациентов с первичным пиелонефритом (32% из 50 обследованных против 62% из 50 обследованных, $p < 0,05$). Частота мажорного ал-

леля Т со значительным преобладанием определялась в основной группе в сравнении с данными группы сравнения (67% из 50 обследуемых против 38% из 50 обследуемых, $p < 0,05$).

Наличие генотипа С-509С полиморфизма гена TGF-β1 среди пациентов с вторичным пиелонефритом достоверно увеличивает вероятность развития заболевания в 5,56 раз в сравнении с генотипом СТ (OR=5,56, S=0,69, 95% ДИ: 1,92 – 13,23). Генотип СС достоверно повышает вероятность развития пиелонефрита в 2,52 раза в сравнении с генотипом ТТ (OR=2,52, S=0,66, 95% ДИ: 0,98 – 10,6). Наличие генотипа ТТ-509 при вторичном пиелонефрите у детей достоверно увеличивает вероятность развития пиелонефрита в 1,84 раза (OR=1,84, S=0,61, 95% ДИ: 0,53 – 5,8). Установлено, что носители генотипа Т+869Т полиморфизма гена TGF-β1 имеют риск развития воспалительного процесса в 3,82 раза выше (OR=3,82, S=0,6995% ДИ: 1,43 – 12,01) сравнимо с гетерозиготами С/Т+869. А в случае генотипа СС+869 достоверно увеличивается вероятность развития пиелонефрита в 1,03 раза (OR=1,03, S=0,58, 95% ДИ: 0,46 – 5,5).

Анализ влияния аллельных вариантов полиморфного маркера -509 гена TGF-β1 на уровень трансформирующего фактора роста продемонстрировал, что у большинства детей основной группы гомозигот аллельного гена С (68%) 34/50 случаев) достоверно выше уровень TGF-β1 ($11,15 \pm 2,24$ нг/мл) в сравнении с гетерозиготами (14%) 7/50) с содержанием TGF-β1 - $8,16 \pm 1,98$ нг/мл, $p < 0,05$, а также гомоносителей (18%) 9/50) основного аллеля Т со значением TGF-β1 ($4,56 \pm 1,03$ нг/мл, $p < 0,01$). Достоверно ниже показатели TGF-β1 ($3,12 \pm 0,98$ нг/мл) определялись среди носителей генотипа ТТ детей группы сравнения, чем у гомоносителей аллеля С (TGF-β1 $5,58 \pm 1,76$ нг/мл) ($p < 0,05$), и у гетерозигот (TGF-β1 - $4,56 \pm 1,56$ нг/мл).

Анализ средних значений TGF-β1 в зависимости от полиморфного маркера гена в позиции +869 продемонстрировал, что носители мутантного аллеля Т имели достоверно выше содержание TGF-β1 ($8,62 \pm 2,31$ нг/мл), чем гетерозиготы (TGF-β1 - $7,03 \pm 1,92$ нг/мл, $p < 0,05$), а также гомоносители аллеля С (TGF-β1 - $5,74 \pm 1,71$ нг/мл), $p < 0,05$. Полученные результаты свидетельствуют о возможности формирования склеротических изменений в почках у детей, которые являются носителями генотипов С-509С и Т+869Т.

Выводы.

1. Пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса сопровождается высокой активностью воспалительного процесса с увеличением содержания моноцитарного хемотрактантного протеина-1 в сыворотке крови, что в 1,2 раза выше показателей у детей с первичным пиелонефритом. Установлена достоверная взаимосвязь между содержанием моноцитарного хемотрактантного протеина-1 и СРБ ($r_{xy} = 0,66$, $p < 0,01$) у детей раннего возраста при пиелонефрите на фоне рефлюкса.

2. Пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста сопровождается увеличением содержания трансформирующего фактора роста β1 в сыворотке крови в 1,53 раза, чем у пациентов с первичным пиелонефритом. Профибротический маркер увеличивается по мере возрастания активности заболевания.

3. У детей раннего возраста с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса и наличия генотипа С-509С и Т+869Т (65,02±6,74%) гена трансформирующего фактора роста β1 выше вероятность развития заболевания в 4,48 раза в сравнении с генотипом Т-509Т и С+869С, и в 3,03 раза в сравнении с генотипом С-509Т и Т+869С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arlen A.M., Merriman L.S., Kirsch J.M. Early effect of American Academy of Pediatrics UTI guidelines on radiographic imaging and diagnosis of vesicoureteral reflux in the emergency room setting. *J. Urol.* 2015; 193: 749-756.
2. Bowen S.E., Watt C.L., et al. Interplay between vesicoureteric reflux and kidney infection in the development of reflux nephropathy. *Disease Models & Mechanisms* 2013; 6(4): 934-941.
3. Hewitt I.K., Pennesi M., Morello W. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: a systematic review. *Pediatrics* 2017; 111:139-142.
4. Makoto M., Shunji H., Takeshi Matsushigeet M. Distinctive inflammatory profile between acute focal bacterial nephritis and acute pyelonephritis in children. *Cytokine* 2017; 99: 24-29.
5. Miorin E., Nylen E., Kenneth L. Diagnostic performance of procalcitonin for hospitalised children with acute pyelonephritis presenting to the paediatric emergency department. *Journal of Pediatrics* 2012; 5: 42-45.
6. Pastore V., Bartoli F. Urinary excretion of EGF and MCP-1 in children with vesico-ureteral reflux. [Electronic resource]. *SciELO Analytics.* 2017 [http:// dx.doi.org/ 10.1590/ s1677-5538. ibju.2015.0132](http://dx.doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2015.0132).
7. Penna F.J., Caldamone A., Koyle M.A. Coming full circle with vesicoureteral reflux: From Hutch to bladder and bowel dysfunction. *J. of Pediatric Urology* 2017; 13(2): 189-191.
8. Qiao, Yong-Chao PhD; Chen, Yin-Ling MPhil; Pan, Yan-Hong MPhil, et al. Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96(15): 65-83.
9. Viedt C., Orth S. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 17: 204-207.
10. Ying Wei, Bradley J. Backes, Harold Chapman. Fibroblast-specific inhibition of TGF- β 1 signaling attenuates lung and tumor fibrosis. *J Clin Invest.* 2017; 5: 134-138.

SUMMARY

FIBROTIC MARKERS IN INFANTS WITH PYELONEPHRITIS

Tokarchuk N., Vyzhga Y., Tokarchuk V., Garibeh E.

Vinnitsya National Medical University N. Pirogov, Ukraine

Goal of the study - estimation of the transforming growth factor β 1 and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in infants with pyelonephritis.

It was found that pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux is accompanied by the high activity of the inflammatory process and increase of serum monocyte chemoattractant protein-1 levels (2.5 times higher than in children with primary pyelonephritis). A significant relationship between the content of monocyte chemoattractant protein-1 and C-reactive protein ($r_{xy}=0,66, p<0,01$) in young children with pyelonephritis against the background of reflux was established. Pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux in young children is accompanied by an increase in the content of serum transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) which is 2,8 times higher, in comparison with patients with primary pyelonephritis. The profibrotic marker increased as the disease activity increased.

In children of early age with pielonefritis on the background of vesicoureteral reflux and the presence of genotype C-509C and T+869T (65,02 \pm 6,74%) transforming growth factor β 1 (TGF β 1) gene the probability of developing the disease is 4.48 times higher, compared to genotype of T-509T+869C and 3.03 times higher compared to genotype S-509T and T+869C.

Keywords: pyelonephritis, vesicoureteral reflux, transforming growth factor β 1, monocyte chemoattractant protein-1, gene polymorphism.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Токарчук Н.И., Выжга Ю.В., Токарчук В.Т., Гарибех Э.Э.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Цель исследования - определение показателей трансформирующего фактора роста β 1 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1-го типа при пиелонефрите у детей раннего возраста.

В результате проведенного исследования установлено, что пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса сопровождается высокой активностью воспалительного процесса с увеличением содержания моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови, что в 1,2 раза выше показателей у детей с первичным пиелонефритом. Установлена достоверная взаимосвязь между содержанием моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и СРБ ($r_{xy}=0,66, p<0,01$) у детей раннего возраста при пиелонефрите на фоне рефлюкса. Пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста сопровождается увеличением содержания трансформирующего фактора роста β 1 в сыворотке крови в 1,53 раза, в сравнении с пациентами с первичным пиелонефритом. Профибротический маркер увеличивался по мере возрастания активности заболевания. У детей раннего возраста с пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса и наличием генотипа C-509C и T+869T (65,02 \pm 6,74%) гена трансформирующего фактора роста β 1 вероятность развития заболевания выше в 4,48 раза, в сравнении с генотипом T-509T и C+869C и в 3,03 раза - в сравнении с генотипом C-509T и T+869C.

რეზიუმე

ვიზროზის მარკერების როლი პიელონეფრიტის დროს ადრეული ასაკის ბავშვებში

ნ. ტოკარჩუკი, ი. ვიჯგა, ვ. ტოკარჩუკი, ე. გარიბეხი

ვინიცის ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორის β 1 და მონოციტური ქემოატრაქტანტული 1 ტიპის პროტეინის როლის განსაზღვრა პიელონეფრიტის დროს ადრეული ასაკის ბავშვებში.

დადგენილია, რომ პიელონეფრიტს ბუშტ-შარდ-საწვეთის რეფლუქსის დროს თან ახლავს მაღალი აქტივობის ანთებითი პროცესის სისხლის შრატში მონო-

ციტური ქემოთერაპიის პროტეინის შემცველობის ზრდით, რაც 1,2-ჯერ აღემატება პირველადი პიელონეფრიტის მქონე ბავშვების მონაცემებს. ადრეული ასაკის ბავშვებში რეფლუქსის ფონზე განვითარებული პიელონეფრიტის დროს დადგენილია სარწმუნო კავშირი მონოციტურ ქემოთერაპიის პროტეინის და C-რეაქტიული ცილას ($r_{xy}=0,66$, $p<0,01$) შორის.

ადრეული ასაკის ბავშვებში პიელონეფრიტს ბუშტ-შარდსაწვეთის რეფლუქსის ფონზე თან სდევს სისხლის შრატში მატრანსფორმირებული ზრდის ფაქტორ

β1-ის შემცველობის 1,53-ჯერ მატება, პირველადი პიელონეფრიტით პაციენტებთან შედარებით. პროფიბროზული მარკერი მატულობს დაავადების აქტივობის ზრდის შესაბამისად.

ბუშტ-შარდსაწვეთის რეფლუქსის ფონზე პიელონეფრიტის განვითარების ალბათობა ადრეული ასაკის ბავშვებში გენოტიპით C-509C და მატრანსფორმირებული ზრდის ფაქტორის β1 გენით T+869T (65,02±6,74%) 4,48-ჯერ მეტია, გენოტიპ T-509T და C+869C-თან შედარებით და 3,03-ჯერ მეტი - გენოტიპ C-509T და T+869C -თან შედარებით.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN CHILDREN WITH EXPOSURE TO ANTIBIOTICS

¹Migriauli I., ¹Meunargia V.,^{4,6}Chkhaidze I.,¹Sabakhtarishvili G., ¹Gujabidze K., ⁵Khokrishvili G.,
⁵Janashia J., ^{2,3,6}Butsashvili M., ^{2,3,6}Kamkamidze G.

¹AIETI Medical School, David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; ²Health Research Union; ³Clinic NeoLab, Tbilisi, Georgia; ⁴M. Iashvili Central Children Hospital, Tbilisi, Georgia; ⁵Tbilisi Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases, Tbilisi, Georgia; ⁶Tbilisi State Medical University, Georgia

Clostridium difficile was identified by O'Toole and Hall in 1935 as a stool bacterium in a healthy neonate [1], *Clostridium difficile* was initially described as the microorganism causing antibiotic-associated pseudomembranous colitis in 1978 [2]. After that, *Clostridium difficile* infection (CDI) pathogenesis has been well studied and represents important topic for clinical studies [1,3].

Diagnosis of *Clostridium difficile* infection is made according to standard definitions in practice guidelines, which are themselves based on a positive result in two factors: 1) identifying *Clostridium difficile* in the stool (enzyme immunoassay, microbiological culture, nucleic acid amplification test, cytotoxin assay, PCR); and 2) gastrointestinal symptoms (colitis, diarrhea) without another identifiable [4-6]. While there is no agreement in defining severe *Clostridium difficile* infection, most experts conclude that severe *Clostridium difficile* infection should include at least one of the following: increased leukocyte counts, elevated creatinine, albumin counts, intensive care unit admission, surgery or pseudomembranous colitis [4].

Incidence of *Clostridium difficile* infection in children depends upon two main factors: age and hospitalization status. Because of the high prevalence of asymptomatic carriers of *Clostridium difficile* in neonates it is required that the diagnosis of pediatric *Clostridium difficile* infection be based on laboratory findings, the presence of intestinal symptoms, and the age of the child. Up to 67% of neonates delivered in hospitals may be colonized with *Clostridium difficile*, without showing any symptoms. The reason is most likely lack of *Clostridium difficile* toxin receptors in the neonatal colon, or the presence of maternal anti-*Clostridium difficile* toxin A/B antibodies in breast milk [7]. The high incidence of *Clostridium difficile* acquisition by neonates may be the result of exposure to *Clostridium difficile* spores in the hospital environment [8]. However, as one study at two hospitals in New Zealand showed, only 3% of the neonates were asymptomatic carriers [9]. The incidence of pediatric asymptomatic coloniza-

tion with *Clostridium difficile* gets lower with the increase in age from six month - one year. Contrary to the very low incidence of symptomatic *Clostridium difficile* infection in neonates, symptomatic disease peaks four to five years of age, with the median age typically reported ranging from one to nine years old. This peak may be the result of the increased exposure to *Clostridium difficile* spores found in soil or from other children with *Clostridium difficile* infection in daycare centers or kindergartens [10]. After peaking at age four to five years, the incidence of pediatric *Clostridium difficile* infection decreases from ages 6-18 years old to rates typically seen in adult *Clostridium difficile* infection cases. Occurrence of *Clostridium difficile* infection may also vary widely depending upon type of hospital exposure: The spectrum is from 2-420/10000 d for pediatric inpatients, while ranging from 14-800/10000 for outpatient children. The wide range of *Clostridium difficile* infection rates may be the result of the differences in data collection methods rather than a true difference in incidence. Inpatient data is thought to be more accurate, as it is usually collected from prospective cohort studies or surveillance programs. The higher rates reported in outpatient studies are often gathered from control groups from randomized trials and may not accurately reflect true population rates.

During hospitalization and exposure to *Clostridium difficile* spores, two main contributing factors to developing *Clostridium difficile* infection: disturbances of the healthy, highly variable colonic microbial flora and lack of preformed *Clostridium difficile* antitoxin antibodies and/or inability to adequately develop an humoral immune response to *Clostridium difficile* toxins.

Therefore, many new treatment methods for *Clostridium difficile* infection have come up, including microbial flora-sparing antibiotics, probiotics, biotherapeutics (e.g., nontoxigenic strains of *Clostridium difficile* and fecal microbial flora transplantation) and immune-enhancing approaches such as *Clostridium difficile* monoclonal antitoxin antibodies and vaccines [11]. The association between *Clostridium difficile* infection and

recent use of clindamycin or β -lactam antibiotics is well known. The dramatic rise in the incidence and severity of *Clostridium difficile* infection among adults in the early part of the last decade was due to widespread fluoroquinolone use and with the emergence and spread of a novel highly fluoroquinolone-resistant strain of *Clostridium difficile* at the same time (i.e., BI/NAP1/027) [12]. For these reasons, *Clostridium difficile* is classified by CDC as one of three antibiotic resistant infections that “are immediate public health threats that require urgent and aggressive action” [13]. Thus, antibiotic stewardship programs are absolutely necessary to reduce *Clostridium difficile* infection incidence [14]. However, *Clostridium difficile* infection is also on the rise among patients at relatively low risk of infection, such as healthy children without recent hospitalization or antibiotic exposure [1-3]. Although recent antibiotic use is identified in >85% of adult patients with *Clostridium difficile* infection, recent antibiotic exposure seldom reported (~ 35-75%) among children with *Clostridium difficile* infection [3]. Multiple confounders, including needless testing of children who are more likely to be colonized than infected with *Clostridium difficile*, is thought to be responsible for the apparent lower exposure to antibiotics in children.

In an observational, retrospective cohort study, *Clostridium difficile* infection was described by Benson and colleagues among 513 children over a five-year period [15]. Majority of children in this study had community-associated (CA) *Clostridium difficile* infection, and the proportion with CA-CDI elevated over time. Recent antibiotic exposure (undefined as to time period before CDI), concluded by medical record review, was reported among only 57% of patients. However, the age of 39% of patients in this study were less than two years (an age when asymptomatic *Clostridium difficile* colonization is frequent and not related to antibiotic exposure), and patients as young as two weeks old were included. On the contrary, the epidemiology of pediatric *Clostridium difficile* infection in a nested case-control study was described by Sanora and coworkers [16]. Ninety-five children diagnosed with *Clostridium difficile* infection during an eight-month period were compared with 238 unmatched controls, and infants under 12 months old and patients without diarrhea were excluded to avert confounding by inclusion of likely asymptomatic *Clostridium difficile* carriers. Among children with *Clostridium difficile* infection, 75% had received an antibiotic in the previous four weeks. Multiple recent studies illustrate risk factors and outcomes in relation to specific subgroups of pediatric *Clostridium difficile* infection, such as severe and CA-CDI. Kim and colleagues compared 48 hospitalized children with severe CDI to 34 children with non-severe *Clostridium difficile* infection during a 21-month period in a nested case-control study [17]. Medical records and patient family interviews contributed to former exposure data. Only receipt of at least three different antibiotic classes in the prior month was associated with severe *Clostridium difficile* infection. However, the severe *Clostridium difficile* infection group incorporated a significantly greater proportion of children with malignancy or cystic fibrosis. Because these conditions are related to the increased antibiotic use, patient co-morbidities could have confounded this association. Tschudin-Sutter and co-workers contrasted 38 in-patients with CA-CDI to 144 in-patients with hospital associated *Clostridium difficile* infection over a nine-year period in a retrospective, observational cohort study [18]. Antibiotic exposures in the prior 30 days were described in 77% of children with hospital-associated *Clostridium difficile* infection but only 42% of children with CA-CDI, a difference potentially owing to ascertainment of exposures only from patient medical records.

Each study described above was confined to a single medical center. However, Wendt and colleagues described 944 *Clostridium difficile* infection cases reported through active *Clostridium difficile* infection surveillance across ten different US geographic locations [19]. Children 1–17 years old who tested positive for *Clostridium difficile* were admitted regardless of symptoms. Medication exposures in the previous 14 days were gathered from medical records for all cases, and supplementary medication exposures within the previous 12 weeks were collected by interview of 95 patients with CA-CDI. Antibiotic use in the previous 2 weeks, which was comparable across all age groups, was documented in 33% of patients. Among the 95 patients interviewed, 73% reported antibiotic use in the previous 12 weeks, displaying the restraint of obtaining antibiotic exposure from medical records alone. These data propose that pediatric *Clostridium difficile* infection may not be closely associated with recent hospitalization and antibiotic exposure, both of which are well-documented adult *Clostridium difficile* infection risk factors. When in fact non-inpatient healthcare facility exposures are common among adults with CA-*Clostridium difficile* infection [20], this has not been demonstrated by studies in children. However, exposure to *Clostridium difficile* spores in of itself is likely not enough to cause *Clostridium difficile* infection in the existence of a mature intestinal microbial flora, especially in those with preformed *Clostridium difficile* anti-toxin antibodies. Dissimilar to adults [21], the pediatric host immune response to *Clostridium difficile* exposure has not been well demonstrated and requires further investigation. For many reasons, the reliability of published data illustrating pediatric *Clostridium difficile* infection risk factors and outcomes may warrant careful re-examination. Misclassification and ascertainment biases may be especially common in pediatric studies due to frequent *Clostridium difficile* colonization among young children and patients of all ages with recent hospital exposures [2,3]. Numerous case-control studies have described similar prevalence of *Clostridium difficile* positive stools among children regardless of *Clostridium difficile* infection symptoms [22]. Pediatric studies may miscategorize many patients as having *Clostridium difficile* infection when they are more likely asymptomatic *Clostridium difficile* carriers with another cause of diarrhea. Infants under one or two years of age are unique because of probable resistance to symptomatic infection despite high prevalence of *Clostridium difficile* colonization. The basis for infant resistance to symptomatic *Clostridium difficile* infection is not entirely clear, but lack of expression of receptors for toxin A by infant enterocytes is a leading theory [3]. Thus, risk factor and outcome analyses in studies that include infants are biased because of inclusion of a comparably higher proportion of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers. Published studies demonstrating pediatric *Clostridium difficile* infection vary significantly in design (i.e., retrospective vs. prospective) and data sources (e.g., administrative databases, hospital medical records and/or patient interviews), apparently leading to under-reporting of antibiotic exposures from incomplete documentation in the medical record and/or recall bias during patient interviews. Inpatient antibiotic exposures previous to healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection are expected to be captured reliably because of accurate documentation in the medical administration record. However, trustworthy capture of antibiotic exposures preceding CA-CDI demands accurate patient recall and healthcare provider documentation. Therefore, pediatric studies, which often include a substantial proportion of patients with CA-CDI, may under-evaluate the relationship between pe-

diatric *Clostridium difficile* infection and antibiotics. Antibiotic exposure definitions range among pediatric *Clostridium difficile* infection studies, varying from two weeks to three months prior to onset of *Clostridium difficile* infection. Even though *Clostridium difficile* infection risk is highest two weeks after antibiotic cessation, *Clostridium difficile* infection risk may last up to three months after antibiotic cessation [23]. Methods for categorizing pediatric *Clostridium difficile* infection, including type of diagnostic test utilized (toxin immunoassay tests or nucleic acid amplification test), confirmation of symptoms consistent with *Clostridium difficile* infection (some studies handle only laboratory based results and may include asymptomatic children) and efforts to exclude more common causes of diarrhea, especially among previously healthy children (viral gastroenteritis), also vary among studies. The performance of several *Clostridium difficile* diagnostic tests is well demonstrated in adults [24, 25], and compared with nucleic acid amplification tests (PCR), cytotoxin assays are not as sensitive for identifying *Clostridium difficile* in stool. However, dedicated pediatric studies showing the performance of *Clostridium difficile* diagnostic tests are few, and adult test performance data may not reliably translate to children. For example, a high proportion of false-positive cytotoxin assays in children has been identified [26], but this finding has not been reported in adults. With the most of children's hospitals now using nucleic acid amplification tests to diagnose *Clostridium difficile* infection [27], and the improbable clinical significance of detection of *Clostridium difficile* by PCR in the absence of toxin detection [28], application of PCR in a population of patients with high prevalence of asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* could bias results from pediatric *Clostridium difficile* infection studies. In conclusion, pediatric CDI is reported increasingly among pediatric population without hospital or antibiotic exposure. However, incorrect categorization of colonized children as infected, or underreporting of antibiotic use, may distort these data. Future studies are required to delineate *Clostridium difficile* testing performance more precisely in pediatric population and to establish a trustworthy and reproducible case definition for *Clostridium difficile* infection in children, to better differentiate colonized from infected patients. These definitions, specifically when utilized prospectively, will permit more reliable evaluation of risk factors, treatment efficacy and outcomes for *Clostridium difficile* infection in children.

Material and methods. At our institutions, we performed a cross-sectional study among pediatric patients 1-17 years of age. Hospitals involved in this study were: M. Iashvili Children's Central Hospital and Tbilisi Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases. Both hospitals are admitting patients from capital and patients transferred from other regional hospitals around Georgia. Laboratory investigations were performed in the Clinic NeoLab, Tbilisi, Georgia.

Stool specimens were tested for the presence of *Clostridium difficile* utilizing a two-step testing algorithm including polymerase chain reaction (PCR) and Enzyme linked immunoassay (EIA).

Totally we enrolled 310 children in this study, who met the definitions of this investigation meeting our inclusion criteria.

Clostridium difficile infection was defined as combination of any gastrointestinal symptoms and a clinical suspicion of *Clostridium difficile* infection as well as a positive rapid stool testing for *Clostridium difficile* toxins or verification of *Clostridium difficile* infection by PCR method or both. Final definitions were finalized by the attending physician or the hospital's infection control team [12].

In June 2018, we conducted literature search using PubMed databases and included all articles without limitations to lan-

guage or time period. We browsed the Reference sections of the articles, and content experts were addressed to identify further relevant articles. Within each database, we used both key words and mapped subject headings as terms describing the exposure (antimicrobial, antibacterial, aminoglycosides, antibiotic, beta-lactams, clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, metronidazole, macrolides, tetracyclines and sulfonamides), outcome (*Clostridium difficile* infection), and the detection of a hospital-acquired infection (community-acquired, hospital-acquired, inpatient, outpatient, ambulatory care, and general practice and registry). Exposure, outcome, and population terms were then combined using the Boolean "and" operator [29].

Our outcome of interest was incident *Clostridium difficile* infection (collected at the individual level). Main focus of interest was exposure to specific antibiotic classes. Studies considering risk factors for severe or relapsing *Clostridium difficile* infection among persons already diagnosed with *Clostridium difficile*, time series analyses, and those not considering specific antibiotics or antibiotic classes were excluded.

We evaluated article titles and abstracts of the initial database search to identify appropriate articles for full text review. We read the full text of selected articles; those articles, which were eliminated in the initial screen of titles and abstracts were distinguished from articles eliminated in the full-text screen. Data on the numbers of cases and controls, both unadjusted and adjusted effect sizes, and 95% confidence intervals corresponding to each antibiotic exposure group reported were abstracted and included into a spreadsheet.

The sample size calculation was performed for Chi-Squared Statistic to compare proportions of dichotomous variables for the following parameters: alpha=0.05 (two-sided), beta=0.20, proportion of subjects with the outcome in one of the groups =10%, Odds Ratio (OR) >=2.0 [30]. By these calculations the minimum number of patients who had to be included in the study was equal to 219. Patient data were extracted from their medical charts and entered into the MS Excel spreadsheet. IBM SPSSV.21 software was used for the statistical analysis. The factors associated with the *Clostridium difficile* infection were categorized into dichotomous variables and Pearson's Chi-square test was applied to define statistical significance p. The p value <0.05 was considered as statistically significant.

Results and their discussion. At our institutions, in total samples from 310 hospitalized children with gastroenteritis symptoms were analyzed for our study. Overall 34 children were identified positive for *Clostridium difficile* (11%).

Out of 34 *Clostridium difficile* positive patients, in six children we have identified co-infection with *Giardia lamblia* (17.6 % co-infection rate) and in four children we identified co-infection with Adenovirus (11.7% co-infection rate).

Agreement between the PCR-based and EIA-based tests was excellent having disagreement only for one case where PCR was positive for Adenovirus while negative for this virus by EIA.

The study of the association of several factors with the development of *Clostridium difficile* infection showed (Table 1) that the age more than four years old represented independent risk-factors of the development of *Clostridium difficile* infection, while the gender and ethnicity was not associated with the infection. Antibiotic exposure within the month preceding the onset of diarrhea was statistically significantly associated with an increased risk of *Clostridium difficile* infections. The risk was greatest with cephalosporins, followed by penicillins, carbapenems and macrolides.

Considerable amount of *Clostridium difficile* infections among the pediatric patients whose stool samples were ini-

Table. Association of different factors with the development of Clostridium difficile infection

Factor	Total number	Clostridium difficile positive	Odds Ratio (OR)	95% Confidence Interval (CI)	Statistical significance p
Age					
<4 years	198	14 (7.07%)	1		
≥4 years	112	20 (17.86%)	2.86	1.38-5.91	P<0.05
Gender					
Male	157	19 (12.10%)	1.27	0.61-2.59	p>0.05
Female	153	15 (9.80%)	1		
Ethnicity					
Georgian	280	29 (10.36%)	1		
Other	30	5 (16.67%)	1.73	0.62-4.87	p>0.05
Antibiotic use					
Yes	185	30 (16.22%)	5.86	2.01-17.07	P<0.001
No	125	4 (3.20%)	1		

tially negative by conventional bacteriology investigations had positive results in our study. Besides, different viral and protozoa pathogens, which were either independent agents or co-infections to clostridium difficile, were detected in our patients. Independent association of age and use of antibiotics with development of Clostridium difficile infection was also shown.

Clostridium difficile is a frequent infectious agent causing diarrhea disease among hospitalized pediatric patients. Development of Clostridium difficile associated diarrhea is mainly linked to the antibiotic treatment of children, who were hospitalized due to various clinical diagnosis.

In the considerable number of cases the antibiotic regimen is not optimal, which leads to the activation of Clostridium difficile infection and as a result prolonged diarrhea which is difficult to treat. It was also shown in our study, that besides Clostridium difficile infection other pathogens including viruses and parasites also were linked to the development of gastrointestinal infection. Importantly, these infections cannot be managed by antibiotic treatment.

Our data corresponds to the results of studies of other research groups from different countries, indicating the expanding importance of the Clostridium difficile infection in the gastrointestinal morbidity among pediatric patients in the world.

Studies performed by various research groups on antibiotic associated diarrhea in pediatric patients have shown that three main factors affect the development of Clostridium difficile infection: 1) patient factors - age, gender, co-morbidities; 2) factors causing damage to the protective intestinal bacterial flora - surgery, nasogastric tube feeding, gastrostomy, antibiotics, different medications; 3) longstanding exposure to Clostridium difficile spores (longer hospital stays, previous admissions, staying with infected patients in the same room [31, 32, 33]. Not all factors, described above, act equally in the pediatric and adult patients. The main factors that are common to pediatric patients with Clostridium difficile infection include: age 1-4 years old, co-morbidities (cancer patients and patients with inflammatory bowel disease), antibiotics exposure within previous eight weeks (especially several antibiotics at the same time, cephalosporins, penicilins and macrolids), and history of hospitalizations [31,34,35].

The most significant risk factor associated with recurrent clostridium difficile infection is antibiotic use, including the non-

CDI agents during treatment of Clostridium difficile infection. Additionally, a history of Clostridium difficile infection and underlying co-morbidities, especially those related to dysregulations of immune system are linked to the recurrent infections [36-38].

When a person is hospitalized or has an exposure to Clostridium difficile spores, two main factors carry significant importance in the growth of Clostridium difficile infection: disruption of the healthy, diverse, protective normal colonic bacterial flora and absence of preformed Clostridium difficile antitoxin antibodies and/or failure of proper humoral immune response development against Clostridium difficile toxins [22]. Subsequently, Clostridium difficile is described by CDC as one of three antibiotic-resistant infections that “are immediate public health threats that require urgent and aggressive action” [22,23]. Despite the fact, that pediatric patients have not been known, in the past, to be at high-risk for Clostridium difficile infection, recent studies showed, that Clostridium difficile infection is currently expanding in children in both community and hospital settings [39]. The proportion of hospitalized pediatric patients with Clostridium difficile infection has nearly doubled in the last decade [40].

One of the main causes of antibiotic-associated diarrhea in pediatric patients is Clostridium difficile. Possibility of co-infection with other gastrointestinal microorganisms complicates the assessment of the role of Clostridium difficile infection in children. In this study, we identified Clostridium difficile coinfections in pediatric patients, with the goal to discuss the frequency of co-infections and their possible role in the Clostridium difficile mediated infection clinical presentation severity. The summed percentage of identified coinfections was 34.2 %. However, the spectrum of co-infectious agents tested differed significantly among different studies and 38% of stated co-infections in these studies did not describe any pathogen.

The meaningful conclusions on the true rate of co-infections in pediatric patients are hindered by small sample sizes and unclear Clostridium difficile infection case definitions. According to this study, we can conclude that co-infections may be common in pediatric patients with diarrhea who tested positive on Clostridium difficile. Clostridium difficile represents a significant cause of hospital associated diarrhea in pediatric patients of Georgia. These findings correspond to the studies from other

countries, verifying the administration of broad-spectrum antibiotics as a risk factor for *Clostridium difficile* infections.

Gaps in the knowledge base. By analysis of the literature, it became obvious, that there are several gaps in our knowledge about antibiotic use and *Clostridium difficile* infection. Although, there are national and global surveillance programs that document incidence and trends of *Clostridium difficile* infection over time, these programs have not been established for antibiotic associated diarrheas. The spectrum of disease severity and basic demographic information (gender, age and race) are infrequently reported for pediatric, as well as adult cases of antibiotic associated diarrheas. Additionally, as the composition of the intestinal microbial flora shifts widely during the early childhood periods (neonatal, infant, pre-school, school-age, etc.) as children alter their nutritional status (bottle-fed, solid food, etc.) and are exposed to different environments (day-care, schools, etc.), a finer delineation of antibiotic associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection disease data by age categories might reveal how pediatric population responds to these diseases as these other types of life-factors change. Broadly merging data by a 'pediatric' classification might conceal some age-related responses. It is difficult to determine sources of non-*Clostridium difficile* infection associated antibiotic associated diarrhea, due to the lack of documentation for specific etiologies. The lack of reported complications of pediatric and adult antibiotic associated diarrhea may be due to either the lack of adequate follow-up times for studies involving antibiotic associated diarrhea or a true lack of disease progression. The lack of reported treatment studies for antibiotic associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection in pediatric population requires additional studies. It also would be interesting to determine if *Clostridium difficile* infection in pediatric population is a future risk factor when these children grow into adults.

Acknowledgements. Research project main financial support was provided by Shota Rustaveli National Science Foundation (SRNSF) (www.rustaveli.org.ge), grant # PhDF2016_69; Research presented in this paper was co-funded by Health Research Union (www.hru.ge) and David Tvildiani Medical University (dtmu.ge). We acknowledge the assistance of Dr. L. Dekanozishvili, Dr. M. Tvildiani at M. Iashvili Central Children Hospital for their significant role in sample and clinical data collection process.

REFERENCES

1. Stanley JD, Bartlett JG, Dart BW 4th, Ashcraft JH. *Clostridium difficile* infection. *Curr Probl Surg*. 2013 Jul;50(7):302-37.
2. Dułęba K, Pawłowska M, Wietlicka-Piszcz M. *Clostridium difficile* infection in children hospitalized due to diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Feb;33(2):201-9.
3. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. *Clostridium difficile* Infection in children. *JAMA Pediatr*. 2013 Jun;167(6):567-73.
4. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-498; quiz 499.
5. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shalke Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Health-care Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.
6. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 3;3:CD004610.
7. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 21; 22(11): 3078-3104. Published online 2016 Mar 21.
8. Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. Colonization versus carriage of *Clostridium difficile*. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Mar;29(1):13-28.
9. Sathyendran V, McAuliffe GN, Swager T, Freeman JT, Taylor SL, Roberts SA. *Clostridium difficile* as a cause of healthcare-associated diarrhoea among children in Auckland, New Zealand: clinical and molecular epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1741-1747.
10. Rousseau C, Poilane I, De Pontual L, Maherault AC, Le Monnier A, Collignon A. *Clostridium difficile* carriage in healthy infants in the community: a potential reservoir for pathogenic strains. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1209-15.
11. Goldberg EJ, Bhalodia S, Jacob S, Patel H, Trinh KV, Varghese B, Yang J, Young SR, Raffa RB. *Clostridium difficile* infection: A brief update on emerging therapies. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Jun 15;72(12):1007-12.
12. Wiczorkiewicz JT, Lopansri BK, Cheknis A, Osmolski JR, Hecht DW, Gerding DN, Johnson S. Fluoroquinolone and Macrolide Exposure Predict *Clostridium difficile* Infection with the Highly Fluoroquinolone and Macrolide Resistant Epidemic C. *difficile* Strain BI/NAP1/027. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 60(1): 418-23. doi: 10.1128/AAC.01820-15. Print 2016 Jan.
13. The Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. www.cdc.gov/drugresistance/threatreport-2013
14. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, Maragakis LL, Sandora TJ, Weber DJ, Yokoe DS, Gerding DN. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jun;35(6):628-45. doi: 10.1086/676023.
15. Benson L, Song X, Campos J, Singh N. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease in children. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Nov;28(11):1233-5. Epub 2007 Aug 27.
16. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, Helsing L, Scanlon P, Potter-Bynoe G, Gidengil CA, Lee GM. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul;30(7):580-4. doi: 10.1097/INF.0b013e31820bfb29.
17. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, Prasad P, Asti L, Zoltanski J, Dul M, Nerandzic M, Coffin SE, Toltzis P, Zaoutis T. Risk factors and outcomes associated with severe *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Feb;31(2):134-8. doi: 10.1097/INF.0b013e3182352e2c.
18. Tschudin-Sutter S, Tamma PD, Naegeli AN, Speck KA, Milstone AM, Perl TM. Distinguishing community-associated from hospital-associated *Clostridium difficile* infections in children: implications for public health surveillance. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57(12):1665-72. doi: 10.1093/cid/cit581. Epub 2013 Sep 17.
19. Wendt JM, Cohen JA, Mu Y et al. *Clostridium difficile* infection among children across diverse US geographic locations. *Pediatrics* 2014, 133(4), 651-658
20. Dumyati G, Stevens V, Hannett GE, Thompson AD, Long C, Maccannell D, Limbago B. Community-associated *Clos-*

tridium difficile infections, Monroe County, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2012 Mar;18(3):392-400. doi: 10.3201/eid1803.102023.

21. Kelly CP, Kyne L. The host immune response to *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol.* 2011 Aug;60(Pt 8):1070-9. doi: 10.1099/jmm.0.030015-0. Epub 2011 Mar 17.

22. Schutze GE, Willoughby RE; Committee on Infectious Diseases; American Academy Of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):196-200. doi: 10.1542/peds.2012-2992. Epub 2012 Dec 31.

23. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Mar;67(3):742-8. doi: 10.1093/jac/dkr508. Epub 2011 Dec 6.

24. Kociolek LK, Gerding DN. Is pediatric *Clostridium difficile* infection associated with prior antibiotic exposure? *Future Microbiol.* 2014;9(7):825-8. doi: 10.2217/fmb.14.51.

25. Burnham CA, Carroll KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin. Microbiol. Rev.* 26(3), 604–630 (2013).

26. Toltzis P, Nerandzic MM, Saade E et al. High proportion of false-positive *Clostridium difficile* enzyme immunoassays for toxin A and B in pediatric patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33(2), 175–179 (2012).

27. Martin M, Zingg W, Knoll E, Wilson C, Dettenkofer M. PROHIBIT Study Group. National European guidelines for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a systematic qualitative review. *J Hosp Infect.* 2014 Aug;87(4):212-9. doi: 10.1016/j.jhin.2014.05.002. Epub 2014 May 28.

28. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, O'Connor L, Oakley SJ, Pope CF, Wren MW, Shetty NP, Crook DW, Wilcox MH. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *Lancet Infect Dis.* 2013 Nov;13(11):936-45. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70200-7. Epub 2013 Sep 3.

29. Pai M, McCulloch M, Gorman JD, Pai N, Enanoria W, Kennedy G, Tharyan P, Colford JM Jr. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *Natl Med J India.* 2004 Mar-Apr;17(2):86-95.

30. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research.* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

31. Durovic A, Widmer AF, Tschudin-Sutter S. New insights into transmission of *Clostridium difficile* infection-narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2018 May;24(5):483-492. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.027. Epub 2018 Feb 7.

32. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1990;162:678–684.

33. Huang H, Wu S, Chen R, Xu S, Fang H, Weintraub A, Nord CE. Risk factors of *Clostridium difficile* infections among patients in a university hospital in Shanghai, China. *Anaerobe.* 2014;30:65–69.

34. Sathyendran V, McAuliffe GN, Swager T, Freeman JT, Taylor SL, Roberts SA. *Clostridium difficile* as a cause of healthcare-associated diarrhoea among children in Auckland, New Zealand: clinical and molecular epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33:1741–1747.

35. Samady W, Bush R, Pong A, Andrews A, Fisher ES. Predictors of *Clostridium difficile* infections in hospitalized children. *J Hosp Med.* 2014; 9:94–98.

36. Schwab EM, Wilkes J, Korgenski K, Hersh AL, Pavia AT, Ste-

vens VW. Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Inpatients. *Hosp Pediatr.* 2016 Jun;6(6):339-44. doi: 10.1542/hpeds.2015-0170. Epub 2016 May-4

37. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):e98400

38. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008;70(4):298–304

39. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:1401–1406.

40. Kim J, Smathers SA, Prasad P, et al. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. *Pediatrics.* 2008;122:1266–1270.

SUMMARY

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION IN CHILDREN WITH EXPOSURE TO ANTIBIOTICS

¹Migriauli I., ¹Meunargia V., ^{4,6}Chkhaidze I.,
¹Sabakhtarishvili G., ¹Gujabidze K., ⁵Khokrishvili G.,
⁵Janashia J., ^{2,3,6}Butsashvili M., ^{2,3,6}Kamkamidze G.

¹AIETI Medical School, David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; ²Health Research Union; ³Clinic NeoLab, Tbilisi, Georgia; ⁴M. Iashvili Central Children Hospital, Tbilisi, Georgia; ⁵Tbilisi Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases, Tbilisi, Georgia; ⁶Tbilisi State Medical University, Georgia

Clostridium difficile represents an example of healthcare-associated pathogen causing disease in community and hospital setting. The number of clinical studies determining risk factors for *Clostridium difficile* infection in children is limited as compared to adult patients. The aim of this study was to determine the association between antibiotic exposure in hospital setting and risk of *Clostridium difficile* infection in children. Systematic review of the electronic databases was used to update the literature, collect secondary data, critically appraise research studies, and synthesize study result from our institutions with available literature. Paper aimed to provide a complete, exhaustive summary of current literature relevant to our research question. A systematic review of the literature using databases PubMed (1935-2018) was conducted to compare our study results with available literature and determine significant differences and similarities that might impact clinical decisions in the country Georgia. The study of the association of several factors with the development of *Clostridium difficile* infection showed that the age more than 4 years old represented independent risk-factors of the development of *Clostridium difficile* infection, while the gender and ethnicity was not associated with the infection. Antibiotic exposure within the month preceding the onset of diarrhea was statistically significantly associated with an increased risk of *Clostridium difficile* infection. The risk was greatest with cephalosporins, followed by penicillins, carbapenems and macrolides. Antibiotic exposure in children is associated with increased risk of *Clostridium difficile* infections in hospital setting.

Keywords: *Clostridium difficile*, antibiotics, risk factors, children.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ CLOSTRIDIUM DIFFICILE, СРЕДИ ДЕТЕЙ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОТОРЫХ ИСПОЛЬЗОВАНЫ АНТИБИОТИКИ

¹Мигриаули Ю.И., ¹Меунаргия В.В.,
^{4,6}Чаидзе И.Г., ¹Сабахтаришвили Г.Ш.,
¹Гуджабидзе К.М., ⁵Хокришвили Г.Д., ⁵Джанашия Дж.Г.,
^{2,3,6}Буцашвили М.Д., ^{2,3,6}Камкамидзе Г.К.

¹Медицинская школа «Айти», Медицинский университет им. Давида Твилдиани, Тбилиси; ²Научно-исследовательский Союз Здравоохранения, Тбилиси; ³Клиника «НеоЛаб», Тбилиси; ⁴Центральная детская больница им.М. Иашвили; ⁵Тбилисская детская инфекционная клиническая больница; ⁶Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Clostridium difficile представляет собой пример патогена, который вызывает инфекции, связанные с медицинским обслуживанием и вызывает заболевания как в больничной, так и общественной среде. По сравнению со взрослыми пациентами, число клинических исследований, определяющих факторы риска заражения *Clostridium difficile* у детей, ограничено.

Целью исследования явилось определение связи между воздействием антибиотиков в стационарных условиях и риском заражения *Clostridium difficile* у детей.

Проведен систематический обзор с анализом и синтезом ретроспективных и текущих научных источников для сбора вторичных данных и критической оценки исследований. Обобщены результаты исследований, проведенных в наших учреждениях. Статья предоставляет исчерпывающую информацию по выявленной научной литературе по вопросу между воздействием антибиотиков в стационарных условиях и риском заражения *Clostridium difficile* у детей.

Пранализированы источники, представленные в базе данных PubMed (1935-2018 гг.), для сравнения результатов проведенного исследования с данными других исследователей с целью определения существующих различий и сходств для принятия клинических решений в Грузии. Изучение связи нескольких факторов с развитием инфекции *Clostridium difficile* показало, что возраст более чем четыре года является независимым фактором риска развития инфекции *Clostridium difficile*, в то время как пол и этническая принадлежность не влияют на инфекцию. Воздействие антибиотиков в течение месяца, предшествующего началу диареи, статистически значимо связано с повышенным риском инфицирования *Clostridium difficile*. Риск был наибольшим при использовании цефалоспоринов, в меньшей мере - пенициллина, карбапенемов и макролидов. Использование антибиотиков у детей связано с повышенным риском развития инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, в условиях стационара.

რეზიუმე

ბავშვებში ანტიბიოტიკებით მკურნალობის შედეგად განვითარებული კლოსტრიდიუმ დიფიცილეს ინფექცია

¹ი.მიგრიაული, ¹ვ.მეუნარგია, ^{4,6}ი.ჩხაიძე,
¹გ.საბახტარიშვილი, ¹კ. გუჯაბიძე, ⁵გ.ხოკრიშვილი,
⁵ჯ. ჯანაშია, ^{2,3,6}მ. ბუცაშვილი, ^{2,3,6}გ. კამკამიძე

¹სამედიცინო სკოლა „აითი“, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი; ²ჯანმრთელობის კვლევის კავშირი, თბილისი; ³კლინიკა ნეოლაბი, თბილისი; ⁴მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო; ⁵თბილისის ბავშვთა ინფექციური კლინიკური საავადმყოფო, თბილისი; ⁶თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

Clostridium difficile წარმოადგენს სამედიცინო მომსახურებებთან დაკავშირებულ ინფექციას, რომელიც იწვევს დაავადებას, როგორც საავადმყოფოს პირობებში, ასევე საზოგადოებაში. *Clostridium difficile*-ს ინფექციის გამომწვევი რისკ ფაქტორების შემსწავლელი კლინიკური კვლევების რაოდენობა ბავშვთა ასაკობრივ ჯგუფში უფრო მცირეა ზრდასრულ ასაკობრივ ჯგუფთან შედარებით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საავადმყოფოს პირობებში მიღებულ ანტიბიოტიკებსა და *Clostridium difficile*-ს ინფექციის განვითარებას შორის კავშირის განსაზღვრა ბავშვთა ასაკობრივ ჯგუფში. ელექტრონულ მონაცემთა ბაზების სისტემატური მიმოხილვა გამოყენებულ იყო ლიტერატურის გასაახლებლად, მეორადი მონაცემების შესაგროვებლად, კვლევების კრიტიკულად შესაფასებლად და კვლევის შედეგის განსაზღვრად იმ ინსტიტუციებში, რომელთაც წვდომა აქვთ შესაბამის ლიტერატურასთან. სტატისტიკის მიზნად წარმოადგინოს თანამედროვე ლიტერატურისა სრული, დეტალური შესწავლა კვლევის მთავარ თეზისთან მიმართებით. PubMed-ის 1935-2018 წწ. მონაცემთა ბაზის გამოყენებით განხორციელდა რეტროსპექტიული და მიმდინარე სამეცნიერო წყაროების გამოვლენა და ანალიზი, განისაზღვრა მნიშვნელოვანი განსხვავებები და მსგავსებები, რომელთაც შესაძლოა გავლენა იქონიონ საქართველოში მიღებულ კლინიკურ გადაწყვეტილებებზე. *Clostridium difficile*-თი გამოწვეული ინფექციის განვითარების რამდენიმე რისკ-ფაქტორის კვლევაში აჩვენა, რომ ბავშვთა ასაკი 4 წელზე მეტი წარმოადგენს დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს, ხოლო სქესი და ეთნიკური წარმომავლობა არ არის დაკავშირებული ინფექციის განვითარებასთან. ანტიბიოტიკების მიღება ფაღარათის დაწყებამდე ერთი თვით ადრე, სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული *Clostridium difficile*-ს ინფექციის განვითარებასთან. ყველაზე მაღალ რისკს წარმოადგენს ცეფალოსპორინის ჯგუფის წამლების გამოყენება, შემდეგ კი პენიცილინის, კარბაპენემების და მაკროლიდების ჯგუფი. ჰოსპიტალის პირობებში ანტიბიოტიკებით მკურნალობა ბავშვებში დაკავშირებულია *Clostridium difficile*-თი გამოწვეული ინფექციის განვითარებასთან.

PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA MYELOPEROXIDASE LEVEL'S AND ECHOCARDIOGRAPHIC DETERMINANTS IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

Avaliani T., Talakvadze T., Tabagari S.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Chronic heart failure (CHF) is a major and even-growing public health problem. The high costs associated with the clinical management of CHF further highlight the need for optimal assessment and risk stratification. Aside from patient history and clinical examination, biomarkers may provide complementary information [3,4]. In this regard the most well-known and widely used is B-type natriuretic peptide (BNP), but identification and risk stratification in patients, who despite having an increased BNP still may have a good prognosis, would be highly desirable. Several investigators have identified mediators of inflammation as independent prognostic factors in CHF patients and also, that independent assessment of different inflammatory biomarkers in these patients may provide complementary, but distinct prognostic information, which may be incremental to BNP testing [9].

It is also well-known, that with a normal pulmonary vasculature, the left ventricle is able to sustain the entire circulation, even in the absence of a functional right ventricle (RV) [6]. The negative impact of RV dysfunction (RVD) on functional capacity and prognosis is well established in patients with HF and reduced ejection fraction [6]. However, while half of patients with HF have preserved ejection fraction (HFpEF), the burden, mechanisms and prognostic impact of right heart dysfunction remain unclear. Indeed, there may be other load-independent factors that promote RVD, such as primary intrinsic myocardial disease, neurohormone activation and remodeling. The molecular pathways critical to the remodeling process are not yet fully defined. However, prior studies have reported, that leukocyte-mediated oxidation reactions may play a critical role in heart remodeling processes, activation of polymorphonuclear cells with increases in plasma concentrations of Myeloperoxidase (MPO) have been shown [2,7]. Accordingly, the current study sought to comprehensively assess and compare MPO levels and cardiac structural and functional markers, including RV function in patients with decreased/preserved EF and explore their potential "input" in overall prognosis of patients with CHF, under optimal medical treatment according to current guidelines.

Material and methods. Initially 86 patients with different stages of CHF and ten healthy persons were included in our study. Patients who experienced myocardial infarction or other concomitant acute diseases, renal failure (creatinine >250 $\mu\text{mol/L}$) in past 3 months, were not included in our analysis. All patients had HF and were in New York Heart Association (NYHA) functional class II, III or IV. The clinical diagnosis of HF was based on history, signs and symptoms consistent with HF. Findings supportive of clinical diagnosis of HF also included prior hospitalization with a documented primary discharge diagnosis of HF, reduced functional capacity for which no other cause could be identified. The study protocol was approved by David Tvildiani Medical University (DTMU) ethics committee.

After 6 months follow up, we investigated our research primary outcome (mortality). The data about patients was collected by telephone follow up, using special questionnaire, which was focused on patient's state, tolerance of physical activity, treatment and in case of mortality the member of family gave an information about patient's state before event,

cause and place of mortality (house or hospital). Follow up was possible in 79% of cases (68 patient), from which 10 patients died: 8 cases were cardiovascular mortality, 1 case - suicide and 1 death from cancer.

Initially eighty-six patients with different stages of CHF and ten healthy persons were included in our study. Patients who experienced myocardial infarction or other concomitant acute diseases, renal failure (creatinine >250 $\mu\text{mol/L}$) in past 3 months, were not included in our analysis. Sixty-eight patients were satisfied the study criteria. All patients had HF and were in NYHA functional class II, III or IV. The clinical diagnosis of HF was based on history, signs and symptoms consistent with HF. Findings supportive of clinical diagnosis of HF also included prior hospitalization with a documented primary discharge diagnosis of HF, reduced functional capacity for which no other cause could be identified. The study protocol was approved by DTMU ethics committee.

Following study design, after 6 months follow up, we investigated our research primary outcome (mortality). The data about patients was collected by telephone follow up, using special questionnaire, which was focused on patient's state, tolerance of physical activity, treatment and in case of mortality the member of family gave an information about patient's state before event, cause and place of mortality (house or hospital). Follow up was possible in 79% of cases, from which 10 patients died: 8 cases were cardiovascular mortality, 1 case - suicide and 1 death from cancer.

All patients underwent ECG, echocardiographic evaluation, anthropometric and other clinical examination, as well as plasma samples were collected for further analysis. Echocardiographic studies were performed on all patients using standard equipment and methods. The left ventricular ejection fraction (LVEF) and cardiac chamber sizes were measured using the Simpson method in standard parasternal and apical views. Left ventricular diastolic diameter (LVDD), right atrium (RA) and ejection fraction (EF) were measured by apical four chamber view, right ventricular diastolic diameter (RVDD) and left atrium (LA) by parasternal long axis view.

MPO level (ng/ml) was measured by ELISA method, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP, mg/L) was measured by turbidimetric immunoassay and Leukocyte level ($10^9/\text{L}$) - by flow cytometry. All samples were collected and obtained by centrifugation, frozen at -70°C until analyzed.

Total group were divided according to MPO quantile (25th, 50th, 75th) and for patient's records were analyzed in regard of cardiovascular events (mortality/non-event), which were tracked by scheduled telephone follow-up as we have written above.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 16.0. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Pearson's correlation (bivariate) was used to assess correlation between MPO concentration and other parameters. Mean values of MPO and other data were compared by using independent t-test and one-way ANOV in different groups of MPO.

Results and their discussion. Plasma myeloperoxidase level was measured in 68 patients (79% of cases) from total cohort

and in ten healthy persons. We found that MPO levels in CHF patients (mean value 9.3±7) was different from control group (mean value 4.19±2). Mean age of patients including in study was 64.3±13.4. IHD were diagnosed in 50%, diabetes mellitus in 29.4%, arterial hypertension (AH) in 81.3% of patients. Distribution by NYHA Class were 19/37/12 (II, III, IV respectively). There were 23 female and 45 male patients enrolled in the study. Patient characteristics depending on gender are listed in Table 1. Mean age in female group was higher ($p<0.002$), that didn't alter the overall results in meaning of primary outcome of research (mortality after 6 months follow up) as events were only amongst the male patients.

As presenting in Table 1, echocardiographic characteristics mean values in total group are not normal and their analysis by gender define that statistically significant differences were between the groups: LVDD ($p<0.003$), RVDD ($p<0.002$), RA ($p<0.045$), posterior wall (PW, $p<0.031$) were higher and EF ($p<0.045$) was lower in men. After 6 months follow up of each patient group 10 mortality cases were identified in studied group, from which 8 patient were died from cardiovascular (CV) cause and all of them in males (Table 1).

Table 2 presents patient's clinical data (inflammation markers and echocardiographic data) depending on cardiovascular event after 6 month follow up. Mean values of data are shown in total, cardiovascular mortality and no-event patients' groups. (2 cases of non-cardiovascular mortality are not shown in this table).

Table 1. Patient characteristics depending on gender

	Female n=23	Male n=45
Age	71.2±8.8	61±14*
Iischemic heart disease	43.5%	53.3%
NYHA	9/12/2	10/25/10
Body mass index	28.2±6.2	30.1±9.2
Diabetes mellitus	21.7%	33.3%
Arterial hypertension	88.2%	77.4%
LVDD cm	5.3±0.8	6.1± 0.9*
RVDD cm	3.5±0.4	3.96±0.5*
LA cm	4.3±0.4	4.5±0.6
RA cm	3.5±0.7	4±0.7 *
Intra ventricular septum, cm	1.15±0.1	1.2±0.3
PW cm	1.05±0.1	1.2±0.2*
EF %	38.3±8.1	33.2±10.5*
MPO ng/ml	7.9±5.7	10±7.5
Hs-CRP mg/L	7.5±12.3	15.1±18.6
White Blood count×10 ⁹ /L	7.3±2.1	7.5±2
Mortality	0	8

* - $p<0.05$

Table 2. Baseline Clinical Characteristics depending on cardiovascular event

Variable	Total group n=68	Cardiovascular mortality n=8	No event n=58	P value
Age	64.3±13.4	63.5±11	64,2±14,3	<0.893
Men	45	8	35	
HF NYHA (II,III,IV)	19/37/12	1/2/5	18/34/6	
MPO ng/ml	9.3±7	14.8±10.5	7,9±5.5	<0,007 *
CRP mg/dL	12.4±16.9	32.7±29.1	9,8±12,8	<0.001 *
WBC x10 ⁹ /L	7.4±2.0	8.4±1.6	7,3±2,2	<0.185
LVEF %	35±10	32±15	36,1±9,0	<0.488
LVDD cm	5.8±0.9	6±1.3	5,6±0.79	<0.313
RVDD cm	3.8±0.5	4.2±0.4	3,6±0.4	<0.005 *
LA cm	4.4±0.5	4.6±0.8	4.4±0.5	<0.582
RA cm	3.8±0.7	4.4±0.8	3.7±0.7	$p<0.042$ *
IVS cm	1.2±0.2	1.4±0.4	1.2±0.2	<0.211
PW cm	1.14±0.2	1.36±0.3	1.1±0.1	<0.112

* - $p<0.05$

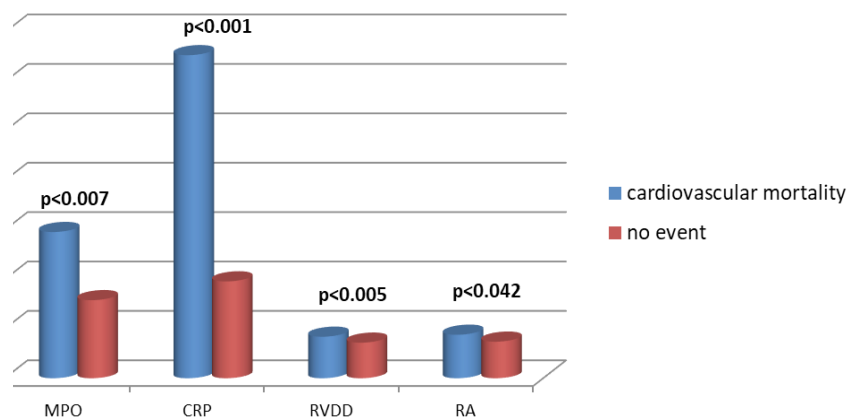


Fig. 1. Significant correlation depending on cardiovascular event

Table 3. The mean values of basic data in total and MPO quantile groups of CHF patients

	Total n=68	I quantile n=17	II quantile n=18	III quantile n=16	IV quantile n=17
MPO ng/ml	9.3±7	≤4.3	>4.3-7.1	>7.1-12.875	>12.875
Age (years)	64.3±13.4	64±11	65.1±15.6	63.4±14.8	65±12.9
Sex (fem/male)	23/45	7/10	6/12	6/10	4/13
NYHA (II/III/IV)	19/37/12	2 /12/3	9/8/1	5/ 6/5	3/11/3
IHD (%)	50%	35.3%	50%	62.5%	52.9
Diabetes mellitus %	29.4%	41.2%	27.8%	31.3%	17.6%
AH %	81.3%	80%	92.9%	60%	88.9%
hs-CRP mg/L	12.4±16.9	4.4±3.5	14.8±15.1	13±16.6	18.6±25.6
Leukocyte x10 ⁹ /L	7.4±2.0	6.5±1.5 *	7.4±2.1	8.6±2.1 *	7.3±2.1
LVEF (%)	35±10	33.3±7.4	36.9±10.1	33.1±11.1	36.2±11.1
LVDD cm	5.8±0.9	6.1±1	5.5±0.9	6.2±0.8	5.7±0.8
RVDD cm	3.8±0.5	3.6±0.2	3.6±0.4	3.8±0.6	3.8±0.5
LA cm	4.4±0.5	4.1±0.5	4.3±0.4	4.6±0.6	4.4±0.6
RA cm	3.8±0.7	3.4±0.7	3.7±0.7	4.1±1	3.8±0.5
IVS cm	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.1	1.3±0.4
PW cm	1.14±0.2	1.1±0.2	1.2±0.2	1.1±0.1	1.2±0.3
Cardiovascular Mortality	8	0	1	4	3

* - $p < 0.05$

Statistically significant differences between cardiovascular mortality and no-event groups were found for MPO levels ($p < 0.007$), hs-CRP ($p < 0.001$), RVDD ($p < 0.005$) and RA ($p < 0.042$) (Table 2, Fig.1).

Evaluation according to MPO levels (distribution of study group parameters regarding MPO quantiles) had showed, that most cases of mortality events were in higher MPO (>7.1 ng/ml) level groups (III and IV quantil). One case from the second group was with prolonged QTc (QTc-0.5 sec.) identified during baseline evaluation. So MPO levels (higher than 7.1 ng/ml) are associated with CV death in CHF patient group. Other inflammation marker hs-CRP increased in line of MPO quantiles, but statistically significant differences were not found. Mean WBC count was elevated only in the III group compared to I, $p < 0.023$ (Table 3).

Further analyses of table 3 shows that MPO quantile groups are not differed by LVEF and the studied echocardiographic characteristics, however their mean values are not normal. It is important that in low (≤ 4.3) MPO group mortality event were not found after 6 months follow-up, despite presence in this group patients with severe HF (III, IV functional class, 88% of cases). It might be important to study if there were correlation between markers of inflammation that is shown on Fig. 2 by scatter plot of MPO against hs-CRP and WBC in study population.

Table 4 illustrates the patients characteristics stratified according to RVDD quantiles in the overall cohort. Left ventricular ejection fraction and WBC were associated with RV end-diastolic dimensions (WBC- I vs IV $p < 0.037$, III vs IV $p < 0.025$, EF I vs IV, II vs IV $p < 0.002$). No other significant differences were found across the RVDD quantiles. but this stratification

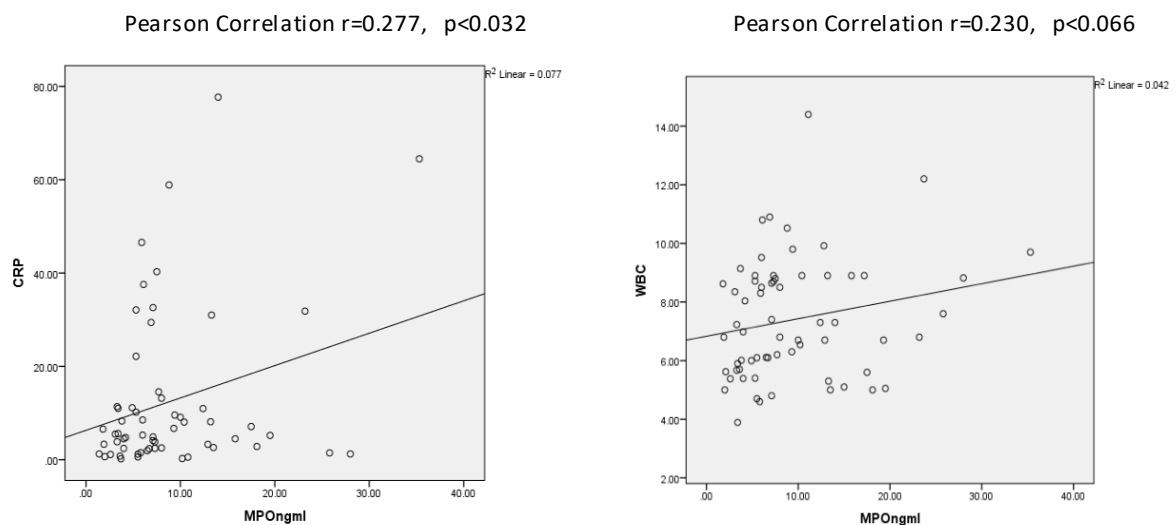


Fig. 2. Association of inflammatory biomarkers in HF patients

Table 4. Division of total group by RVDD quantiles

	<3.37	3.37-3.64	3.65-4.2	>4.2
MPO ng/ml	9.1±4.6	10.5±5.9	9.89±9.14	13.7±7.2
CRP mg/dL	4.3±4	15.27±23.7	11.65±17.6	21.9±17.3
Leukocyte x10⁹/L	6.6±1.4 *	7.0±1.6	6.6±1.6 *	8.7±1.8 *
EF %	41.8±5.7 *	41.36±6.12 *	35±6.9	29.4±11.5 *
LVDD cm	5.6±0.6	5.86±0.7	5.6±0.9	6.4±1.1
LA cm	4.2±0.4	4.2±0.6	4.49±0.4	4.7±0.7
RA cm	3.2±0.4	3.38±0.28	4.2±0.35	4.8±0.4
IVC cm	1.18±0.15	1.15±0.2	1.19±0.2	1.3±0.4
PW cm	1.05±0.11	1.12±0.15	1.18±0.2	1.2±0.3
mortality	0	1	2	5

*p<0.05

Table 5. Division of total group depending on EF quantiles

	EF <26 N=16	EF 26-35 N=20	EF 36-42 N=17	EF > 42 N=15
Age	58.7±10.7	68.8±11.9	61.7±16.2	69±11
MPO ng/ml	8±6.4	9.6±6.5	8.2±5.6	11.9±9.1
CRP mg/dL	12.8±14.3	14.1±22.6	7.8±7.3	16.3±21.6
Leukocyte x 10⁹/L	8±1.8	7.1±2.6	6.9±1.4	7.57±2
RVDD cm	4.45±0.2	4.06±0.5	3.4±0.3	3.5±0.4
LVDD cm	6.8±0.8	6.1±0.8	5.7±0.7	5±0.7
LA cm	5.1±0.4	4.5±0.5	4.4±0.5	4±0.3
RV cm	4.8±0.7	4.1±0.6	3.6±0.4	3.4±0.6
PW cm	1.18±0.13	1.11±0.14	1±0.16	1.27±0.3
IVS cm	1.2±0.14	1.16±0.16	1.16±0.19	1.3±0.4
mortality	4	1	0	3

*p<0.05

clearly showed that increasing of RVDD is associated with adverse outcome (mortality rate in the following 6-month period) in this patient subgroup, with high level of systemic inflammation and most advanced structural and functional damage of the heart (see listed parameter in table 4, under the column >4.2).

The data in our study group stratified by LVEF % quantiles are presented in table 5. In our group of patients decreased EF is associated to increased RVDD which indicate that in low EF group the right heart state is related to cardiac mortality after 6 month. It is important that 3 cases of mortality (from 8 event) were found in patients with comparably preserved ejection fraction (EF>42) with level of MPO higher than 7.1 ng/ml.

We found that MPO levels in the patients with CHF are different from control group. MPO level correlate with HF severity, that means more severe is the HF, the higher level of MPO is expected. These data are also in line of other researches [1]. Elevated MPO level is associated with worse outcome (mortality) after 6-month follow-up in HF patients. This data basically agrees studies of Tang et al, which showed prognostic role of MPO in ambulatory patients (follow up 33±16 month). By their results MPO correlates with more restrictive diastolic dysfunction and right ventricular systolic dysfunction and may provide prognostic value in predicting long term clinical outcome. In that study left ventricular (LV) ejection fraction and LV end-diastolic dimension (LVEDD) were not differed between MPO tertiles [9]. Our data partly agrees with this data, particularly

MPO higher than 7.1 ng/ml was associated with mortality (by 6-month follow-up), no difference between MPO and LV diastolic function was found in our study. It might be taken into consideration that in our study cohort there were both patients with reduced and preserved ejection fraction while in study of Tang et al there were patients with reduced ejection fraction.

In our cohort RVDD were independently correlated to mortality. The same data were found by other researchers [10], where RVDD ≥42mm had a significant association with increased risk of sudden cardiac death. Melenovsky et al. showed that RV dysfunction was the strongest predictor of death in HFpEF exceeding RV dilatation, PH severity, comorbidities and measures of left heart structure and function [6]. Depending on our data elevated sizes of right chambers are associated with decreased LVEF and worse outcome after 6 months (Table 4).

Generally, elevation of MPO, as a marker, is associated to HF severity, that means more severe is the class of HF, the higher level of MPO is expected [5]. But distribution of patients depending on elevated MPO level shows that the marker doesn't determine degree of HF functional class, patients with different severity may be distributed in any MPO quantile groups.

Current researches show direct correlation of MPO to the high risk of mortality. Our study also share this opinion, where MPO significantly are elevated in mortality group p<0,007, as the level of hs-CRP p< 0.001. Certain level of MPO (>7.1 ng/ml) in studied patients represents the point for identification of patients

with worse outcome (mortality). Other researchers published the same results, where both markers independently predicted clinical events, but between them correlation weren't found [8]. The reason of this fact may be a different source of these two markers. MPO is derived from leukocytes and is related to a leukocyte-mediated inflammatory process. Hs-CRP originates from the liver. It is produced as an acute-phase reactant reflecting a global inflammatory response. Correlation of MPO and hs-CRP with outcome of disease (Table 3. cardiovascular mortality), correlation of leukocyte-mediated inflammation, the source of MPO, with disease severity (Table 2), may describe the different way of disease progression.

Division of total group depending on EF quantiles shows, that there is a high MPO level in all quantiles (more than MPO median 7.1 ng/ml). It is important that more cases of mortality are found in high MPO, low EF and increased RVDD groups (Tables 2, 4, 5). But it is also important that mortality cases are also found in group with preserved ejection fraction (EF>42) and taken together these data shows prognostic importance of MPO in these patients. Additionally, prognostic value of MPO is identification of patients, where the RVDD is not increased by afterload and represents RV structural/functional disorders caused independently of other mechanisms which causes overload.

Generally, MPO is associated with HF severity, although distribution of patients depending on elevated level of this marker showed that patients with severe HF may be distributed in any MPO quantile groups.

Depending on different works elevated MPO level is associated with increased risk of mortality that was also found in our study and certain level of biomarker (>7.1 ng/ml) represents limit level for identification of patients with increased risk of worse outcome (mortality) after 6 months.

Elevation of MPO and correlation with outcome is associated with inflammatory markers but unambiguously: on certain level (MPO III quantile) the data of WBC is elevated (Table 3), elevation of hs-CRP doesn't correlate with MPO and independently correlates to outcome (Table 2).

Changes of RV sizes from normal ranges also are associated to low EF and worse outcome.

Based on our findings (table 2) MPO level >7.1 ng/ml (table 3) and increased RVDD (table 4) have independent importance in HF patients for prognosing the outcome.

REFERENCES

1. Avaliani T, Tabagari S, Talakvadze T. Assessment of myeloperoxidase levels in various severity congestive heart failure patient groups. 11th International Medical Postgraduate Conference. Prague. Hradec Kralove. 2014.
2. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, et al. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction // *J Exp Med* 2003;197:615–24.
3. Berezin AE. Biomarkers in Heart Failure // *J Blood Lymph* 2017, 7:3.
4. Brounwald E. Biomarkers in heart failure / *Engl J Med* 2008; 358:2148-59.
5. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure / *Eur J Heart Fail* 2007;9:610–616.
6. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. // *European Heart Journal* (2014) 35, 3452-3462
7. Sydykov A, Mamazhakypov A, Petrovic A. Inflammatory Mediators Drive Adverse Right Ventricular Remodeling and Dysfunction and Serve as Potential Biomarkers / *Frontiers in Physiology*. 2018, Volume 9, Article 609.
8. Tang WH, Shrestha K, Troughton RW, et al. Integrating Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein and Myeloperoxidase for Risk Prediction in Chronic Systolic Heart Failure / *Congest Heart Fail*. 2011 May-Jun;17(3):105-9.
9. Tang W. H. W., Tong W., Troughton R. W. et al. Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure / *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 24, pp. 2364–2370, 2007.
10. The prognostic value of right ventricular end-diastolic diameter in patients with chronic systolic heart failure. Yu Shengbo Renmin Hospital of Wuhan University 10.1136/heartjnl-2011-300867.624.

SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA MYELOPEROXIDASE LEVEL'S AND ECHOCARDIOGRAPHIC DETERMINANTS IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

Avaliani T., Talakvadze T., Tabagari S.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of current study was to investigate the level of Myeloperoxidase (MPO) in chronic heart failure patients with different severity and find the correlation with cardiac structural and functional markers and disease outcome.

Initially eighty-six patients with different stages of CHF and ten healthy persons were included in our study. Excluded criteria were myocardial infarction or other concomitant acute diseases, renal failure (creatinine >250 μmol/L) in past 3 months.

All patients underwent ECG, echocardiographic evaluation, anthropometric and other clinical examination, as well as plasma samples were collected for further analysis. MPO level (ng/ml) was measured by ELISA method, hs-CRP (mg/L) was measured by turbidimetric immunoassay and Leukocyte level (10⁹/L) - by flow cytometry. Echocardiographic studies were performed using standard methods by parasternal and apical view. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 16.0.

After 6 month follow up we investigate our research primary outcome (mortality). The data were collected by telephone follow up from patients or members of family. Collection of information had been became possible in 79% of total cases (68 patients), from which 10 patients died: 8 cases were cardiovascular mortality, 1 case – suicide and 1 case from cancer. We found that MPO levels in the patients with CHF (mean value 9.3±7) are different from control group (mean value 4.19±2). MPO correlates with HF severity. MPO significantly were elevated in mortality group p<0,007 , as the level of hs-CRP p< 0.001. Changes of RV (right ventricle) sizes from normal ranges also were associated to worse outcome (p<0.005).

Depending on our data certain level of MPO (>7.1 ng/ml) in studied patients and increased RVDD have independent importance for identification of patients with worse outcome.

Keywords: myeloperoxidase, heart failure, inflammation, heart remodeling, prognosis.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЛАЗМЕННОЙ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ
И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Авалиани Т.Р., Талаквადзе Т.В., Табагари С.И.

Медицинский университет Д. Твилдиани, Тбилиси Грузия

Целью исследования явилась оценка уровня миелопероксидазы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной степени и выявление корреляции структурных и функциональных маркеров сердца и исходом заболевания.

Исследованы 86 пациентов с различными стадиями хронической сердечной недостаточности (ХСН) и 10 здоровых лиц. Критериями исключения из исследования являлись инфаркт миокарда, почечная недостаточность (креатинин >250 мкмоль/л) и другие сопутствующие острые заболевания.

Пациентам проведены эхокардиографические, антропометрические и другие необходимые клинические исследования, проанализирована электрокардиограмма, Уровень миелопероксидазы (МПО) определен методом ELISA, С-реактивный белок - турбидиметрическим иммуноанализом, уровень лейкоцитов - методом проточной цитометрии. Эхокардиографические исследования проводили стандартными методами в парастернальной и апикальной проекциях. Статистический анализ проведен посредством программы SPSS Statistics 16.0.

Спустя 6 месяцев исследован первичный исход (смертность). Данные собраны по телефону от 68 (79%) пациентов или членов их семей. Согласно полученным в результате исследования данным, уровень МПО у пациентов основной группы (среднее значение 9.3±7 нг/мл) отличался от такового контрольной группы (среднее значение 4.19±2 нг/мл) и коррелировал с тяжестью сердечной недостаточности. Смертность зарегистрирована в 10 случаях: в 8 случаях по причине кардиоваскулярной патологии, в 1 случае - онкологического заболевания и 1 случай суицида.

Согласно проведенным исследованиям, показатели МПО и С-реактивного белка были достоверно выше у лиц с кардиоваскулярной смертностью ($p < 0,007$ и $p < 0,001$, соответственно). Размеры правого желудочка (ПЖ) прямо коррелировали с неблагоприятным исходом заболевания ($p < 0,005$). Корреляции между показателями МПО и диастолической функцией левого желудочка не выявлено.

На основании данных исследования следует заключить, что уровень МПО >7,1 нг/мл и повышение диастолического диаметра ПЖ могут служить маркерами выявления пациентов с неблагоприятным исходом течения заболевания.

რეზიუმე

პლაზმის მიელოპეროქსიდაზას პროგნოზული მნიშვნელობა და ექოკარდიოგრაფიული მონაცემები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში

თ. ავალიანი, თ. თალაკვაძე, ს. თაბაგარი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პლაზმის მიელოპეროქსიდაზის დონის შესწავლა სხვადასხვა სიმძიმის გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში, მისი კავშირის განსაზღვრა გულის სტრუქტურულ და ფუნქციურ მარკერებთან ასევე დაავადების გამოსავალთან.

კვლევაში თავდაპირველად ჩართული იყო გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ) სხვადასხვა ფუნქციური კლასის მქონე 86 პაციენტი და 10 ჯანმრთელი პირი. გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა ბოლო 3 თვის განმავლობაში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი ან სხვა მწვავე პათოლოგია, თირკმლის უკმარისობა (კრეატინინი >250 მლ/ლ). ყველა პაციენტს ჩატარდა ელექტროკარდიოგრაფიული, ექოკარდიოგრაფიული კვლევა, შესწავილი იყო როგორც ანთროპომეტრიული და სხვა კლინიკური მონაცემები, ჩატარდა პლაზმის ანალიზი. მიელოპეროქსიდაზა (მპო) განსაზღვრული იყო ELISA მეთოდით, hs-CRP - ტურბიდომეტრიული მეთოდით, სისხლის საერთო ანალიზი - გამდინარე ციტომეტრიული მეთოდით. ექოკარდიოგრაფიული კვლევა ჩატარდა სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით, პარასტერნალურ და აპიკალურ პროექციაში. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS Statistics 16.0 გამოყენებით.

6 თვის შემდეგ შეფასდა დაავადების გამოსავალი (სიკვდილობა). ინფორმაცია შეგროვდა 68 პაციენტისაგან ან მათი ოჯახის წევრისაგან სატელეფონო კითხვარის შევსების მეშვეობით. შედეგებზე დაყრდნობით მპო-ს საშუალო მაჩვენებელი გქუ-ით პაციენტებში შეადგენდა 9.3±7 ნგ/მლ, პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში მისი საშუალო დონე იყო 4.2±2 ნგ/მლ. გამოვლინდა მპო-ს კორელაცია გულის უკმარისობის სიმძიმესთან. 6 თვის შემდგომ გარდაიცვალა 10 პაციენტი: 8 კარდიოვასკულური პათოლოგიით, 1 - სუიციდის შედეგად, 1 - სიმსივნური პათოლოგიით. მპო-ს დონე სტატისტიკურად მაღალი იყო პაციენტებში კარდიოვასკულური სიკვდილობით ($p < 0,007$), ისევე როგორც hs-CRP ($p < 0,001$). მარჯვენა პარკუჭის ზომის ცვლილება ასევე უკავშირდებოდა არაკეთილსაიმედო გამოსავალს ($p < 0,005$). კორელაცია მპო-ს მაჩვენებელსა და მარცხენა პარკუჭის დიასტოლურ ფუნქციას შორის არ გამოვლინდა.

კვლევის შედეგების მიხედვით გქუ-ით პაციენტებში მპო-ს დონე >7.1 ნგ/მლ და მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრი წარმოადგენენ მარკერებს არაკეთილსაიმედო პროგნოზის მქონე პაციენტების გამოსავალად.

INFLUENCE OF NUTRITIONAL STATE ON OUTCOME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Avaliani T., Talakvadze T., Tabagari S.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Chronic heart failure (CHF) is characterized by high mortality, multiple comorbidities, a complex therapeutic regimen, frequent hospitalization and reduced quality of life [13,12]. Despite pharmacological and non-pharmacological therapies, that improved survival among CHF patients, mortality rate is still high [15,17,21]. The known CV (cardiovascular) risk factors, i.e. hypercholesterolemia, hypertension and obesity, are associated with independently increased risks for developing CHF and mortality in the general population [5,9,10]. Hence, it would be reasonable to infer that once CHF develops, these CV risk factors would continue to be associated with increased mortality. However, there has been increasing data indicating that in CHF patients, conventional CV risk factors are not associated with mortality risk [9].

Protein-energy malnutrition is prevalent and has been related to poor prognoses in patients with chronic illness, including end stage renal disease, malignancy and advanced heart failure [26]. Many reports indicate that there is a high prevalence of body wasting and cachexia in CHF [9]. Undernutrition and cachexia are uncommon cause of poor outcome in the general population, whereas "over-nutrition" is associated with a greater risk of CV and other diseases and leads to shortened survival [4]. In contrast, in CHF patients "undernutrition" and wasting are common and strong risk factors for death [8]. Consistent with this notion, most epidemiologic studies have shown survival advantages of obesity in CHF patients [7]. The terms "reverse epidemiology" or "obesity paradox" underscore such paradoxical observations [9]. These terms indicate that certain markers which predict a low likelihood of CV events and indeed an improved survival in the general population, such as low body mass index (BMI), low blood pressure, and low serum cholesterol, become paradoxically strong risk factors for increased morbidity and mortality in CHF patients. Moreover, some indicators of over-nutrition such, as obesity and hypercholesterolemia, actually predict improved outcome in CHF patients [8,22]. In fact, observational studies of CHF patients have shown that weight gain is associated with improved survival while weight loss is associated with markedly increased mortality risk (unpublished data of S.D. Anker).

An important and inadequately appreciated feature of malnutrition and wasting in CHF is the presence of chronic inflammation [1,6,16,23]. Inflammation may be responsible for the wasting syndrome and hypoalbuminemia in CHF. Hence, nutritional interventions with anti-inflammatory and anti-oxidant properties may be more effective in CHF patients than the mere provision of protein and energy. Malnutrition is complex state involving of protein reserves, caloric exhaustion and weakening of immune defenses [19].

The aim of present study was to investigate the nutritional status of patients with chronic heart failure and find correlation with disease outcomes.

Material and methods. Initially eighty-six patients with different stages of CHF and ten healthy persons were included in our study. Patients who experienced myocardial infarction or other concomitant acute diseases, renal failure (creatinine >250 $\mu\text{mol/L}$) in past 3 months, were not included in our analysis. All patients had HF and were in New York Heart Association functional class II, III or IV. The clinical diagnosis of HF was based

on history, signs and symptoms consistent with HF. The study protocol was approved by DTMU ethics committee.

After 6 month follow up we investigate our research primary outcome (mortality). The data about patients were collected by telephone follow up, using special questionnaire, studying patients' state, tolerance of physical activity, treatment and in case of mortality the member of family gave information about patient's state before event, cause and place of mortality (house or hospital). Collection of information had been became possible In 79% of cases (68 patient), from which 10 patients died: 8 cases were cardiovascular mortality, 1 case were suicide and 1 death from cancer.

The classification of patients were by NYHA (New York Heart Association) functional class, were included both ischemic-nonischemic, diabetic patients, who were on standard HF medication.

The patients underwent ECG, echocardiographic evaluation, also anthropometric data were examined, as well as plasma samples were collected for further analysis.

MPO level (ng/ml) was measured by ELISA method, hs-CRP (mg/L) was measured by turbidimetric immunoassay and Leukocyte level ($10^9/L$) - by flow cytometry. The serum albumin level (g/L) was used as an indicator of protein reserves. The serum total cholesterol level (mg/dL) was used as a parameter of caloric depletion. For both tests colorimetric method were used. Atherogenic index (AI) was calculated using the formula proposed by NA. Climov: $AI = TC - HDL - C / HDL - C$, The total lymphocyte count was used as an indicator of impaired immune defenses due to undernutrition. Data were calculate using formula $TLC = WBC * Lymphs / 100$. The Controlling Nutritional Status (CONUT) score, calculated based on serum albumin concentration, total peripheral lymphocyte counts and total cholesterol concentration, was used as a screening tool for early detection of poor nutritional status. All samples were collected and obtained by centrifugation, frozen at -70°C until analyzed.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 16.0. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Mean values of MPO and other data were compared among the mortality-noncase groups, also among nutritional depletion groups by using independent t-test and one-way anova. Pearson's correlation (bivariate) was used to assess correlation between MPO concentration and other parameters. Mean values of MPO and other data were compared by using independent t-test and one-way anova in different groups of MPO.

Results and their discussion. Mean age of patients including in study was 64.3 ± 13.4 . IHD were diagnosed in 50%, diabetes mellitus in 25.3%, arterial hypertension (AH) in 49.4% of patients. Distribution by New York Heart Association Class (NYHA) were 19/37/12 (II, III, IV respectively). There were 23 female and 45 male. Mean age in female group was higher ($p < 0.002$), that didn't alter the overall results in meaning of primary outcome of research (mortality after 6 month follow up) as events were only amongst the male patients.

We found that MPO levels in the patients with CHF (mean value 9.3 ± 7) are different from control group (mean value 4.19 ± 2).

After 6 months follow up from 79% of patients (68 cases) of total cohort, 10 mortality cases were identified, from which 8

Table 1. Baseline Clinical Characteristics depending on cardiovascular event

variable	Total cohort of CHF patients n=68	Cardiovascular mortality n=8	No event n=58	P value
Age	64.3±13.4	63.5±11	64,2±14,3	p< 0.893
Men	45	8	35	
HF NYHA(II,III,IV)	19/37/12	1/2/5	18/34/6	
MPO ng/ml	9.3±7	14.8±10.5	7,9±5.5	p<0,007 *
CRP mg/dL	12.4±16.9	32.7±29.1	9,8±12,8	p< 0.001 *
WBC x10 ⁹ /L	7.4±2.0	8.4±1.6	7,3±2,2	p< 0.185
T.CHOL mg/dL	165.9±50.9	133.5±40.1	177.8±44.8	p< 0.012 *
LDL mg/dL	104.6±39.8	83.3±33.0	112.6±36.2	p< 0.039 *
HDL mg/dL	38.9±13.2	28.2±14.7	42.6±12.1	p< 0.004 *
TG mg/dL	112.5±46.2	110.2±17.9	113.5±36.4	p< 0.801
AI	3.9±3.7	6.5±7.3	3.3±1.2	p< 0.253
AIP	0.45±0.23	0.69±0.39	0.4±0.16	p< 0.088
Albumin g/L	38.8±4.8	33.6±1.7	41.3±3.9	p< 0.000 *
Total protein g/L	68.6±7.5	62.2±4.3	71.8±6.7	p< 0.000 *
BMI	29.8± 9.9	33.2 ± 20.2	28.8±5.7	p< 0.619
TLC	1420.7±483.1	1134.3±286.9	1403.3±474.6	p< 0.131

MPO-myeloperoxidase, NYHA-New York Heart Association, T.CHOL-total cholesterol, LDL-low density cholesterol, HDL-high density cholesterol, TG-triglycerides, AI-index of atherogenesis, AIP- Atherogenic Index of Plasma , BMI-body mass index, hs-CRP-high sensitive C-reactive protein, WBC-white blood count, TLC-total lymphocyte count

patients were died from cardiovascular (CV) cause, 1 case was suicide and 1 death from cancer. All cases of cardiovascular mortality were males (Table 1).

Table 1 presents Mean values of data in total group, cardiovascular mortality and no-event patients' groups. (2 cases of non-cardiovascular mortality are not shown in this table).

In cardiovascular mortality group most of population were of IV functional class. 1 case was of II functional class with prolonged QTc interval (QTc-0.5 sec).

We found that in cardiovascular mortality group significantly

were decreased the levels of total protein, albumin, Total Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol compared to no event group. In patients with normal and increased BMI level an important nutritional parameters (decreased level of lipids, data of atherogenic indexes) indirectly showed the problems of energy supply of cells (Table 2,3). Total lymphocyte count were decreased, but not significantly.

Depending on total lymphocyte count, as an indicator of immune defences caused by undernutrition, four groups were obtained. Distribution of data within these groups is shown in Table 2.

Table 2. Distribution of data depending on total lymphocyte count

	None >1800	Mild 1200-1800	Moderate 800-1199	Severe <800
mortality	0	3	4	1
MPO ng/ml	9.96±7.8	8.7±6	9.1±7.8	8.7±6.5
EF %	32.5±12.1	35.4±8.715	33.4±8.8	41.8±10.8
BMI	27.7±3.7	29.6±6.7	30.9±12.7	30.2±6.7
albumin g/L	40.4±3.4	40.4±4.2	38.7±4.5	39.1±6.8
T.prot g/L	71.6±6.3	70.4±5.9	67.4±7.9	70.2±10.1
WBC x10 ⁹ /L	8.8±2.5	6.9±1.5 *	6.9±1.9	7±1.95
CRP mg/dL	12±19.7	11.1±16.9	16.2±18.5	6.8±3.5
TC mg/dL	200.3±57.6	185.0±47.1	149.3±39 *	151.8±48
LDL mg/dL	132.6±52.3	117.6±38.1	96.6±29.9	84.3±28.5
HDL mg/dL	39.0±6.6	42.1±10.6	36.6±12.8	49.4±23.1
TG mg/dL	158.2±95.2	120.5±34.2	97±20.8 *	90.3±25.6 *
AI	4.3±1.8	3.4±0.95	4.7±5.4	2.2±0.7
AIP	0.56±0.2	0.45±0.15	0.47±0.33	0.28±0.24

* - p<0.05

Table 3. Characteristic of nutritional parameters and echocardiographic data based on nutritional status by CONUT

	Conut=0-1 n=29 normal	Conut 2-4 n=31 mild	Conut ≥5 n=8 Moderate
age	64±13.5	65.2±14.5	64.8±9.3
male	17 male	21 male	7 male
NYHA	9/ 16 / 4	8/ 18 / 5	2 / 3 / 3
BMI	29.2±5.4	28.3±6.7	35.3±18.3
MPO ng/ml	8.5±6.1	8.8±6.3	13.1±10.1
CRP mg/dL	11.6±15.9 *	9±10.9 *	32.3±30.8 *
WBC x10 ⁹ /L	7.6±2.3	6.8±1.6	8.2±1.7
EF %	35.9±10	34.9±9.9	34.1±10.9
LA cm	4.3±0.4	4.4±0.6	4.6±0.6
RA cm	3.5±0.6 *	4.1±0.8 *	4.1±0.6
LVDD cm	5.9±0.8	5.7±0.9	5.8±1.15
RVDD cm	3.6±0.4	3.9±0.5	4±0.6
IVC cm	1.22±0.14	1.17±0.3	1.2±0.19
PW cm	1.14±0.14	1.11±0.25	1.2±0.3
TC mg/dL	209.9±42.4 *	152.4±30.4 *	117.7±40.1 *
LDL mg/dL	137.8±37.1 *	92.8±23.4 *	74.6±36.9 *
HDL mg/dL	45.3±10.3 *	40.1±11.8 *	25.9±13.9 *
TG mg/dL	139.9±65.2 *	97.8±22.2 *	101.4±24.2
Albumin g/L	41.3±4 *	40.3±3 *	32.9±1.1 *
Mortality	0	3	5

Worsening of immunity status is associated with decreased level of TC and TG. More cases of mortality were found in moderate nutritional status group (TC $p < 0.041$, TG- $p < 0.013$). Also the difference were found depending on WBC, which was statistically decreased in mild group compared to normal nutritional status group. In moderate nutritional group, with more cases of mortality (4 cases) HDL were decreased as the level of albumin and total protein, CRP were increased, but statistical significance between these groups were not found.

Disnutritional state also were studied using CONUT score. Criteria of normal nutrition were 0-1 score, for mild malnutrition- 2-4 score, moderate – 5-8 score, severe- ≥ 9 . Depending on these data from total group 3 subgroups were obtained. (Table 3) . Only 8 patients (11.8%) scored ≥ 5 , which indicated moderate malnutrition. Most of them were man. 45.6% were from mild group. From 8 cases of mortality 3 of them were from mild and 5 cases from moderate nutritional state, none of them were from normal nutritional subgroup. Basic nutritional and echocardiographic data depending on CONUT classification is shown in the Table 3.

In these groups inflammatory markers were elevated, but significance were found only for CRP (I vs III $p < 0.015$, II vs III $p < 0.005$), albumin were decreased (I vs III $p < 0.000$, II vs III $p < 0.000$), as the level of TC (I vs II $p < 0.000$, I vs III $p < 0.000$, II vs III $p < 0.057$), LDL (I vs II $p < 0.000$, I vs III - $p < 0.000$), HDL (I vs III $p < 0.001$, II vs III $p < 0.013$), TG (I vs II $p < 0.003$), RA statistically were elevated in mild group compared to normal $p < 0.035$.

The relationship between nutritional status, particularly malnutrition and prognosis of patients with cardiovascular disease has garnered increasing research interest [14]. It is important to appreciate that, even though cachexia traditionally relates to weight loss, there is no clear-cut separation between malnutrition and cachexia in CHF patients, especially since inflammation, oxidative stress or other conditions may lead to both

in CHF patients. Furthermore, even among CHF patients who fall into an overweight or obese category by body mass index, evidence of malnutrition, such as hypoalbuminemia, may still be present [9]. Hence, a cross-sectional body size measure may be misleading. The same data were found in our study , where despite elevation of BMI in moderate-severe malnourished patients (Table 2, 3), the level of albumin were decreased, as well as other biochemical markers of malnutrition. Depending on our study there were not the cases of cardiac cachexia. All cases of mortality were overweight. These fact partly can be explained by increased fluid retention in severe HF patients.

In the study of A.Cabassi et al. reduced level of albumin and prealbumin in the advanced HF patients suggested a poorer nutritional status [3]. Oreopoulos et al. showed higher mortality among patients with low BMI and weight loss in CHF patients that might be due to low protein and energy intake, malnutrition and cardiac cachexia [20]. Our data showed significance of hypoalbuminemia in severe heart failure patients and it's correlation with disease outcome (Table 1,2,3), particularly in obese patients.

As it is known inflammation-oxidative stress take an important part in HF and its's marker Myeloperoxidase, selectively induces HDL oxidation within the artery wall converting anti-atherogenic lipoprotein into potential atherogenic forms [11]. In our patients the level of MPO doesn't correlates with data of nutritional status. In groups of CONUT the level of hsCRP significantly correlates with worsening of nutritional status. The level of total cholesterol were examined as an indicator of the patient's energetic reserves. Table 2 and table 3 is shown that in moderate group with more cases of mortality Total Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglycerides are statistically decreased.

Undernutrition induces immunological changes, such as a drop in total lymphocyte count, which increases frequency and severity of infection. Total lymphocyte count has been suggest-

ed as a useful indicator of the nutritional status and outcomes as the level of BMI [18]. Depending on our groups by total lymphocyte count data of lipids are decreased (Table 2).

Anker et al demonstrated that left ventricular systolic function was similar in HF patients who were either cachectic or noncachectic [2]. Valentova et al further revealed that cardiac cachexia was associated with right ventricular dysfunction, resulting in consequent intestinal congestion, rather than left ventricular dysfunction [24,25]. In our study we found significant difference of right heart size among nutritional groups by CONUT.

In line of undernutrition all parameters of lipids were decreased, also there were an active protein loose (table 3). In moderate group there were more cases of mortality. Markers of inflammation were elevated, but significance were found only for CRP.

Depending on our data, after 6 month follow up mortality cases were found in mild and moderate subgroup scored by CONUT. Clinical characteristics of these groups shows the presence of CHF patients with all severity by NYHA, patients with low ejection fraction, with increased size of right atrial, low albumin, total protein, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride levels and increased level of hsCRP. These data shows importance of this parameters in CHF patients.

The poor clinical outcome in patients with established CHF may not be addressed only targeting traditional CV risk factors. Malnutrition and inflammation are also considered as predictors of increased mortality in CHF patients, which needs additional (personalized) management of these patients as well as further researches for elaboration of new treatment strategies.

REFERENCES

1. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. 2004; 90:464–70.
2. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*. 1999;115:836–847.
3. Aderville Cabassi, Simone Maurizio Binno, Stefano Tedeschi. Myeloperoxidase-Related Chlorination Activity Is Positively Associated with Circulating Ceruloplasmin in Chronic Heart Failure Patients: Relationship with Neurohormonal, Inflammatory, and Nutritional Parameters. *BioMed Research International*. 2015; Article ID 691693, 10 p.
4. Chopra M, Galbraith S, Darnton-Hill. A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition. *Bull World Health Organ*. 2002; 80:952–8.
5. Contaldo F, Pasanisi F, de Simone G. Obesity, heart failure and sudden death. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2002; 12:190–7.
6. Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int J Cardiol*. 2002; 85:33–49.
7. Curtis JP, Selter JG, Wang Y. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005; 165:55–61.
8. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1439–44.
9. Kamyar Kalantar-Zadeh, Stefan D Anker, Tamara B Horwich. Nutritional and Anti-Inflammatory Interventions in Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2008; 101(11A): 89E–103E.
10. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347:305–13.
11. Kimak E, Zięba B, Duma D. Myeloperoxidase level and inflammatory markers and lipid and lipoprotein parameters in stable coronary artery disease. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):71.
12. Kjerstin Tevik, Hanne Thürmer, Marit Inderhaug Husby. Nutritional risk is associated with long term mortality in hospitalized patients with chronic heart failure. *Clinical Nutrition ESPEN* 2016; 12: Le20ee29.
13. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail*. 2010;16(6):e1e194.
14. Luke JN, Schmidt DF, Ritte R, et al. Nutritional predictors of chronic disease in a central Australian aboriginal cohort: a multi-mixture modelling analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26:162–8.
15. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;14(8):803e69.
16. Milani RV, Mehra MR, Endres S. The clinical relevance of circulating tumor necrosis factor-alpha in acute decompensated chronic heart failure without cachexia. *Chest*. 1996; 110:992–5.
17. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9): 1137e4.
18. González Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment. *Nutr Hosp*. 2011; 26(3):594–601.
19. Taro Narumi, Takanori Arimoto, Akira Funayama. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiology* 2013;62:307–313.
20. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am heart J* 2008; 156 (1):13–22.
21. Sargento L, Longo S, Lousada N, dos Reis RP. The importance of assessing nutritional status in elderly patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(2):220–6.
22. AK, Salahudeen. Obesity and survival on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:925–32.
23. L., Steele. Invited commentary: unexplained health problems after Gulf War Service—finding answers to complex questions. *Am J Epidemiol*. 2001; 154:406–9.
24. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:1684–1691.
25. Valentova M, von Haehling S, Krause C. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol*. 2013;169:219–224.
26. Cheng YL, Sung SH, Cheng HM. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6).

SUMMARY

INFLUENCE OF NUTRITIONAL STATE ON OUTCOME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Avaliani T., Talakvadze T., Tabagari S.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of present study was to investigate the nutritional status of patients with chronic heart failure and find correlation with disease outcomes.

Initially 86 patients with different stages of CHF and 10 healthy persons were included in our study. Exclusion criteria were myocardial infarction or other concomitant acute diseases, renal failure (creatinine >250 $\mu\text{mol/L}$) in past 3 months. All patients underwent ECG, echocardiographic evaluation, clinical examination, as well as plasma samples were collected for further analysis. MPO level (ng/ml) was measured by ELISA method, hs-CRP (mg/L) was measured by turbidimetric immunoassay. The serum albumin level (g/L) was used as an indicator of protein reserves. The serum total cholesterol level (mg/dL) was used as a parameter of caloric depletion. For both tests colorimetric method were used. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 16.0.

After 6 month follow up we investigate CHF outcome (mortality). The data were collected by telephone follow up from patients or members of family. Collection of information had been became possible in 68 (79%) of cases. We found that MPO correlates with HF severity. 10 mortality cases were indentified, from which 8 patient died from cardiovascular (CV) cause, all of them were males. In cardiovascular mortality group, the markers of inflammation (MPO, hs-CRP) were elevated significantly while markers of protein-energetical malnutrition were decreased (total protein, albumin, Total Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol).

In our study malnutrition and inflammation are important predictors for assessment of disease prognoses in CHF patients. Additional management is necessary for these patients as well as further researches for elaboration of new treatment strategies.

Keywords: chronic heart failure, malnutrition, inflammation, myeloperoxidase, outcome.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА НА ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Авалиани Т.Р., Талаквადзе Т.В., Табагари С.И.

Медицинский университет Д. Твилдиани, Тбилиси Грузия

Цель исследования - оценка нутриционного состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью и его влияние на прогноз болезни.

Исследованы 86 пациентов с различными стадиями хронической сердечной недостаточности (ХСН), 10 здоровых лиц составили контрольную группу. Критериями исключения из исследования являлись инфаркт миокарда, почечная недостаточность (креатинин >250 мкмоль/л) и другие сопутствующие острые заболевания.

Пациентам проведены эхокардиографические, антропометрические и другие необходимые клинические исследования, проанализирована электрокардиограмма. Уровень миелопероксидазы (МПО) определен методом ELISA, С-реактивный белок - турбидиметрическим иммуноанализом, уровень лейкоцитов - методом проточной цитометрии. Уровень сывороточного альбумина использован в качестве индикатора запасов белка, общего холестерина - истощения калорий. Статистический анализ проведен посредством программы SPSS Statistics 16.0.

Спустя 6 месяцев исследован первичный исход (смертность). Данные собраны по телефону от 68 (79%) пациентов или членов их семей. Согласно полученным в результате

исследования данным, уровень МПО у пациентов основной группы коррелировал с тяжестью сердечной недостаточности. Смертность зарегистрирована в 10 случаях: 8 случаев по причине кардиоваскулярной патологии, 1 случай онкологического заболевания и 1 случай суицида. Выявлено, что у лиц с кардиоваскулярной смертностью достоверно повышены маркеры воспаления (МПО, С-реактивный белок) и понижены показатели белково-энергетического обмена (общий белок, альбумин, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП).

На основании данных исследования следует заключить, что мальнутриция и воспаление являются значимыми предикторами прогноза заболевания у пациентов с ХСН. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью разработки новых стратегий лечения мальнутриции.

რეზიუმე

ნუტრიციული სტატუსის გავლენა გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა გამოსავალზე

თ. ავალიანი, თ. თალაკვაძე, ს. თაბაგარი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტების ნუტრიციული სტატუსის შეფასება და კავშირის განსაზღვრა დაავადების გამოსავალთან.

კვლევაში თავდაპირველად ჩართული იყო გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ) სხვადასხვა ფუნქციური კლასის 86 პაციენტი და 10 ჯანმრთელი პირი. გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა ბოლო 3 თვის განმავლობაში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი ან სხვა მწვავე პათოლოგია, თირკმლის უკმარისობა (კრეატინინი >250 მოლ/ლ). ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ელექტროკარდიოგრაფიული, ექოკარდიოგრაფიული კვლევა, შესწავილი იყო როგორც ანთროპომეტრიული და სხვა კლინიკური მონაცემები, ჩატარდა პლაზმის ანალიზი. მიელოპეროქსიდაზა (მპო) განსაზღვრული იყო ELISA მეთოდით, hs-CRP - ტურბიდიმეტრიული მეთოდით. ალბუმინის მანველებელი გამოყენებული იყო ცილოვანი რეზერვის შესაფასებლად, საერთო ქოლესტეროლი - ენერგეტიკული ხარჯვის ანალიზისათვის. კვლევა წარმოებდა კოლორიმეტრული მეთოდით. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS Statistics 16.0 გამოყენებით.

6 თვის შემდეგ შეფასდა გქუ-ის გამოსავლი (სიკვდილობა). ინფორმაციის შეგროვება განხორციელდა სატელეფონო კითხვარის შევსების შედეგად საერთო ჯგუფიდან 68 (79%) პაციენტში. შედეგებზე დაყრდნობით მპო-ს დონე კორელირებდა გულის უკმარისობის სიმძიმესთან. 6 თვის შემდეგ დაფიქსირდა გარდაცვალების 10 შემთხვევა: 8 მამაკაცი კარდიოვასკულური მიზეზით, 1 სუიციდი, 1 - სიკვდილი სიმსენური პათოლოგიით.

6 თვის შემდეგ კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების მიხედვით კარდიოვასკულური სიკვდილობით ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ იყო მომატებული ანთების მარკერები (მპო, C-რეაქტიული ცილა) და შემცირებული - ცილოვან-ენერგეტიკული მალნუტრიციის პარამეტრები (საერთო ცილა, ალბუმინი, საერთო

ქოლესტერინი, დაბალი და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები).

ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე ანთებას და ნუტრიციულ სტატუსს წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭება

გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა პროგნოზის შესაფასებლად, რაც დამატებით მოითხოვს ამ პაციენტების კვლევისა და მკურნალობის ახალი სტრატეგიის შემუშავებას.

СВЯЗЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА (ОБЗОР)

Ливерко И.В., Абдуганиева Э.А

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии,
Ташкент, Узбекистан*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - распространенное неинфекционное заболевание в мире, является серьезной и одной из основных причин смерти после инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) [18].

Число пациентов с ХОБЛ растет с каждым годом, особенно в развивающихся странах. Одной из значимых проблем современной медицины является разработка тактики своевременного и эффективного лечения этой патологии, повышение качества жизни больных и снижение случаев смертности.

По данным исследования, проведенного французскими учеными [21], среди 4237 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 68 лет, 55% мужчин, средняя годовая смертность 4,9%) выявлены часто встречающиеся коморбидные состояния: 68,7% случаев сердечно-сосудистых заболеваний, 15,2% - диабета, 14,2% - депрессии и 10,6% - онкологических заболеваний. Авторами делается вывод, что самым частым коморбидным состоянием для ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания, встречающиеся у более чем $\frac{2}{3}$ пациентов с ХОБЛ, смертность в этой группе является одной из самых высоких, уступая только злокачественным новообразованиям.

По данным других исследователей [10], частота сочетания ХОБЛ и ИБС составляет 48% среди больных ХОБЛ и до 62% среди больных ИБС, показатели летальных случаев при их сочетании достигает 50%.

Большинство пациентов с ХОБЛ (64%) страдают коронарным атеросклерозом (коморбидная патология) [2].

Изучению взаимовлияния этих заболеваний посвящено множество научных исследований, однако по сей день мало что известно о распространенности, масштабах и основных механизмах сердечно-сосудистого риска у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой стадией ХОБЛ.

Наличие ИБС при ХОБЛ негативно влияет на состояние здоровья, симптомы, толерантность к физической нагрузке, время восстановления после обострения на показатели частоты госпитализаций и смертности.

В результате популяционных исследований установлено, что у пациентов с ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смертности повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [31], сердечно-сосудистые катастрофы являются ведущей причиной смерти пациентов с ХОБЛ, наряду с тромбоемболией легочной артерии [3,19,25,29], риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ХОБЛ особенно высок после обострений [14].

У больных ХОБЛ с 5 и более обострениями в течение года риск инфаркта миокарда увеличивается примерно в 5 раз. Фаза обострения является фактором, провоцирующим развитие инфаркта миокарда (ИМ), и триггером острых коронарных событий. Вопрос, какие именно категории больных ХОБЛ имеют наибольший риск развития ИМ и по какой причине, в литературе недостаточно освещен. Известно, что повышение риска развития ИМ на фоне ХОБЛ связано с дополнительной нагрузкой на гемодинамику с увеличением сердечной деятельности, высоким давлением в легочной артерии, нагрузкой на дыхательные мышцы, усилением активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и выбросом провоспалительных цитокинов из очага воспаления в системный кровоток [5,6].

О влиянии воспаления на миокард указывает субклиническое повреждение миокарда (повышение артериальной ригидности и увеличение количества биомаркеров повреждения миокарда) у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ, что, по всей вероятности, связано с инфекцией дыхательных путей и воспалением [28,30].

Согласно современным представлениям [9,17], в основе патогенеза как ИБС, так и ХОБЛ лежит системное воспаление с участием провоспалительных цитокинов и С-реактивный белок (С-РБ), которые выполняют ключевую роль в развитии иммуновоспалительного процесса, способствуют накоплению свободных радикалов и приводят к атерогенным изменениям липидов, стимулируют выработку белков острой фазы, повышают активацию и адгезию клеточных элементов.

Поскольку обострение ХОБЛ заведомо сопровождается нарастанием системно-воспалительных сдвигов, следует предположить более выраженную структурно-геометрическую перестройку сердца в случае развития инфаркта миокарда в фазу обострения бронхолегочной патологии.

Предполагается, что субклиническое повреждение миокарда часто встречается при умеренных обострениях ХОБЛ, что обусловлено более длительным периодом реконвалесценции при данном обострении [29]. Эта гипотеза подтверждается данными о повышении биомаркеров повреждения и дисфункции миокарда у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, повышение этих биомаркеров признано независимым предиктором смертности [13,26].

По данным исследования, посвященного определению тропонина и расчету риска смертных случаев при его повышении указывается, что даже субклинически незначительные повышения концентрации тропонина в сыворотке могут увеличить риск смерти в 2 раза. Так у пациентов ХОБЛ с концентрацией тропонина менее 0,014 мкг/л и 0.014-0.04 мкг/л относительный риск (95% ДИ) смерти составляет 4,5 (1.2-16.0), а у пациентов с концентрацией более чем 0,04 мкг/л риск - 8.9 (2.4-32.0) [20]. Умеренное увеличение тропонина у пациентов с обострением ХОБЛ на амбулаторном этапе составляет 29,7% и 12,7% от повышенного содержания тропонина, а у пациентов, госпитализированных в стационар с тяжелым обострением ХОБЛ, эти показатели составляли 37,4% и 36,4% [16].

Проспективные исследования свидетельствуют о том, что высокие уровни медиаторов воспаления в плазме крови являются достоверными и независимыми предикторами развития инфаркта миокарда у здоровых лиц и предиктором смертности для мужчин и женщин пожилого возраста. С другой стороны, известно, что при стабильном течении ХОБЛ уровни данных маркеров воспаления также повышены, что указывает на наличие прямой корреляции между тяжестью ХОБЛ и концентрациями СРБ, ФНО- α , ИЛ-6 и ряда других провоспалительных цитокинов [15]. При обострении ХОБЛ их уровни повышаются в 2,5–3 раза, а, следовательно, каждое обострение ассоциировано с повышенным риском развития новых кардиоваскулярных событий [33].

Существует гипотеза, что основное воздействие на развитие и прогрессирование атеросклероза коронарных артерий оказывает системное воспаление при ХОБЛ, которое опосредовано высоким уровнем медиаторов воспаления как при обострении ХОБЛ, так и в период ремиссии [11,32].

Общие патогенетические механизмы ХОБЛ и ИБС многочисленны. В основе этого процесса лежит несколько механизмов: тахикардия, прокоагулянтное состояние системы коагуляции и наличие активного системного воспаления, высокая артериальная ригидность сосудов и, предположительно, прием системных глюкокортикостероидов [22,27,35,37]. Известно, что гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции в условиях недостаточной оксигенации, способствует повышению потребности миокарда в кислороде и дальнейшему ухудшению микроциркуляции [7,34]. Прогрессирование гипоксии приводит к повышению порога болевой чувствительности и формированию безболевой ишемии миокарда, аналогичной у пациентов, страдающих сахарным диабетом [8].

В ряде работ [12,36] указывается на наличие повышения артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ в прямой корреляционной взаимосвязи с частотой обострений, вне зависимости от возраста, пола и сопутствующей ИБС. Авторы указывают на прямую взаимосвязь артериальной ригидности сосудов и уровня сывороточного С реактивного белка у пациентов со стабильным течением ХОБЛ. Повышение артериальной ригидности сосудов приводит к более интенсивной работе миокарда, повышает систолическое артериальное давление и понижает диастолическое, снижая, тем самым, коронарный кровоток.

Механизмы лежащие в основе взаимосвязи инфекции дыхательных путей, системного воспаления, повышенной жесткости артерий, повреждения миокарда при ХОБЛ по сей день не изучены и могут включать в себя гиперактивность симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию магистральных артерий и пониженную биодоступность оксида азота [12].

Maclay JD и Marchetti N. [23,24] считают, что артериальная жесткость вызвана эндотелиальной дисфункцией, тогда как при обострении ХОБЛ эту взаимосвязь отрицать сложно.

Эндотелиальная дисфункция при сочетании ХОБЛ с ИБС выражена в большей степени, чем при монопатологии, на наш взгляд, является не только следствием, но и причиной развития данной коморбидной патологии [4].

У ХОБЛ и ИБС общие факторы риска: курение, урбанизация, низкая физическая активность, старение популяции, генетическая предрасположенность, при обеих патологиях имеет место воспаление, как общий патогенетический механизм [1,8,9,17].

Наличие общих факторов риска, общих механизмов патогенеза ХОБЛ и ИБС, в частности системного воспаления, диктует необходимость дальнейшего глубокого изучения клинического течения и содержания маркеров воспаления у пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ с целью оптимизации диагностики и лечения.

Имеются серьезные социальные предпосылки к одновременному развитию указанных заболеваний: широкая распространенность курения, загрязнение атмосферы различными поллютантами, стрессогенные факторы, недостаточная физическая активность, неправильное питание.

Анализ ретроспективной и текущей информации о рассматриваемом вопросе позволяет заключить, что у пациентов с ХОБЛ имеется высокий риск развития инфаркта миокарда на фоне гиперкоагуляционных изменений, особенно после тяжелых ее обострений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амиджанова Х.Г., Кауров Б.А. Старение, возрастзависимые болезни и некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. Клиническая медицина. 2011; 3: 21-26.
2. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжкокова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. Лечащий врач. 2013;9:143.
3. Куваев В.С., Богданова Ю.В., Селихова М.А., Купаев В.И., Давыдкин И.Л. Микроциркуляторные нарушения у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ. Практическая Медицина, 2014; 5:13.
4. Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Сибирский медицинский журнал. 2013; 55:37-39.
5. Прибылов С.А., Самосудова Л.В., Прибылова Н.Н., Шабанов Е.А. Диастолическая дисфункция правого сердца и легочная гипертензия при перекрестном фенотипе-сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких по данным регистра бронхиальной астмы курской области. Вестник Смоленской Государственной Академии. 2011; 16;3:51-57.
6. Сметнева Н.С., Попкова А.С. Исследование цитокинового профиля у больных ХОБЛ. Медицинский совет. 2013; 4:108
7. Соодаева С.К., Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. Пульмонология. 2012; 1:6-10.
8. Фролов А.Г.; А.А. Некрасов; А.Н. Кузнецов ; Вл.В. Шкарин. Предикторы развития инфаркта миокарда и особенности постинфарктного ремоделирования у больных с хро-

нической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2011; 4: 66-69.

9. Чучалин А.Г., Купченко М.А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. Русский медицинский журнал. 2014; 5: 389.

10. Шилов А.М., Тарасенко О.Ф., Осия А.О. Особенности лечения ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Лечащий врач. 2009; 7: 44-48.

11. Шпагина Л.А., Котова О.С., Герасименко О.Н. Фенотипы и эндотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов или неорганической пыли. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10(5):56—65.

12. Anant R. C. Patel, Beverly S. Kowlessar, Gavin C. Donaldson, Alex J. Mackay, Richa Singh, Siobhan N. George, Davinder S. Garcha, Jadwiga A. Wedzicha and John R. Hurst. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Nov 1; 188(9): 1091–1099.

13. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, Hancox RJ. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2011;66:764–768.

14. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; 137:1091–1097.

15. Ferrari R., Tanni SE, Caram LM, Correa C, Correa CR, Godoy I. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2013 Feb 20; 14:24.

16. Garcha DS, Thurston SJ, Patel ARC, Mackay AJ, Goldring JJ, Donaldson GC, McHugh TD, Wedzicha JA. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax.* 2012; 67:1075–1080.

17. Garcia-Rio F, Viravittles M., Soriano B.J. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir. Res.* 2010; 1(11): 63.

18. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.

19. Hansel A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 809-814.

20. Hoiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Søyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2011; 66:775–781.

21. Laforest L, Roche N, Devouassoux G, Chouaid C, Ginoux. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: A population-based cohort study. *Respir Med* 2016; 117: 33-39.

22. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Maclay JD., McAllister DA., Johnston S., Raftis J., McGuinness C., Deans A., Newby DE., Mills NL., MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2011; 66:769–774.

23. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, Paterson FP, Ludlam CA, Drost EM, Newby DE, Macnee W. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:513–520.

24. Marchetti N, Ciccolella DE, Jacobs MR, Crookshank A,

Gaughan JP, Kashem MA, Bove AA, Criner GJ. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD.* 2011; 8:60–65.

25. Eisner M., Yelin E., Katz P., Sanchez G., Iribarren C., Theodore A. Omachi. The influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax.* 2010 Mar; 65(3): 229–234.

26. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Caruthers R, O'Connor J, McAlpine L, Chalmers G, Newby DE, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2012;39: 1097–1103.

27. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 121:505–511.

28. Patel ARC, Donaldson GC, Kowlessar BS, Mackay AJ, Garcha DS, George SN, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of airway infection on cardiovascular risk during COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2012; 40:395s.

29. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest.* 2012; 141:851–857.

30. Patel ARC, Kowlessar BS, Mackay AJ, Donaldson GC, Wedzicha JA, Hurst JR. Relationships between COPD exacerbation frequency and arterial stiffness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185: A5854.

31. Rabinovich R.A., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011 Mar;72(3):137-45.

32. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 2014; 44:93–102.

33. Sin D.D., Hye Yun Park, Paul Man S.F. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2012; 345: e6843

34. Thakur N., Blanc PD., Julian LJ., Yelin EH., Katz PP., Sidney S., Iribarren C. Eisner MD. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010 Sep 7; 5:263-9.

35. Undas A, Kaczmarek P, Sladek K, Stepień E, Skucha W, Rzeszutko M, Gorkiewicz-Kot I, Tracz W. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb Haemost.* 2009;102:1176–1182.

36. Vlachopoulos C., Alexopoulos N, Stefanadis C. Fast in the aorta, slow in the coronaries. *Cardiology.* 2010; 116:257–260.

37. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1318–1327.

SUMMARY

MYOCARDIAL INFARCTION IN THE PATIENTS WITH COPD: CAUSES, RISK FACTORS AND PATHOGENICAL LINK (REVIEW)

Liverko I., Abduganiva E.

Republican Specialized Research Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular diseases often coexist and are the predictors of severe

outcomes. The purpose of literature review is analytical analysis of complex, multifactorial links between myocardial infarction and COPD.

The nature and underlying mechanisms of link between the diseases are presented. It was concluded that endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation and the system of coagulation and anticoagulation are common pathogenic mechanisms providing development of myocardial infarction in the patients with COPD.

Keywords: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, links between myocardial infarction and COPD.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА (ОБЗОР)

Ливерко И.В., Абдуганиева Э.А

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент, Узбекистан

Целью исследования является анализ ретроспективной и текущей научной литературы по вопросу частоты коморбидности инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

В статье обозначена актуальность тематики. Представлены подробные данные о причинах развития данного коморбидного состояния, выявлены данные литературы о возможных общих патогенетических механизмах и факторах риска. Отмечено, что сердечно-сосудистый риск нарастает у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с углублением тяжести заболевания и учащением количества обострений.

Анализ ретроспективной и текущей информации о рас-

сматриваемом вопросе позволяет заключить, что у пациентов с ХОБЛ имеется высокий риск развития инфаркта миокарда на фоне гиперкоагуляционных изменений, особенно после тяжелых ее обострений.

რეზიუმე

მიოკარდიუმი ინფარქტი ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში: მიზეზები, რისკის ფაქტორები და პათოგენეზური კავშირი (მიმოხილვა)

ი.ლივერკო, ე. აბდუგანიევა

ფთიზიატრიისა და პულმონოლოგიის რესპუბლიკური სპეციალიზებული სამეცნიერო-პრაქტიკული სამედიცინო ცენტრი, ტაშკენტი, უზბეკეთი

ლიტერატურის მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენდა ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში მიოკარდიუმის ინფარქტის სისხშირის სამეცნიერო ანალიზი. სტატიაში აღნიშნულია თემის აქტუალობის შესახებ; წარმოდგენილია დეტალური მონაცემები ამ კომორბიდული მდგომარეობის განვითარების შესახებ მიზეზების შესახებ, მოტანილია ლიტერატურის მონაცემები შესახებ პათოგენეზური მექანიზმების და რისკის ფაქტორების შესახებ. აღნიშნულია, რომ გულ-სისხლძარღვოვანი რისკი ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში იზრდება დაავადების სიმძიმის და გამწვავებათა სისხშირის მატებასთან ერთად. სტატიაში საკმარისი მოცულობითაა ინფორმაცია ენდოთელური დისფუნქციის, სისტემური ანთების, კოაგულაციის და ანტიკოაგულაციის სისტემის, როგორც ზოგადი პათოგენეზური მექანიზმების, როლის შესახებ, რაც ხელს უწყობს მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებას ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში.

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И ИХ РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР)

Мамамтавишвили Н.Д., Абашидзе Р.И., Сааташвили Г.А., Хубуа М.Д., Бочоришвили И.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

В общей структуре смертности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают значимое место. Одной из основных причин смерти пациентов с ССЗ является развитие сердечной недостаточности (СН), которая на сегодняшний день приобретает большую актуальность, отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с СН. Кроме роста заболеваемости СН, в течение последних десятилетий изменился также профиль нарушения внутрисердечной гемодинамики. Значительно увеличилось число пациентов с синдромом СН при сохраненной фракции выброса левого

желудочка (диастолическая СН). Критерии оценки тяжести и прогноза у этих больных практически не разработаны. Ни один класс лекарственных препаратов не показал эффективности в отношении снижения смертности [2]. Практически все пациенты с СН (систолическая, диастолическая) имеют почти одинаковые жалобы (одышка, отеки), идентичны и показатели эхокардиографии (гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия). По сей день окончательно не раскрыт патогенез диастолической СН. Ввиду сложности и недостаточной изученности механизмов развития СН предложено

новое направление, которое основывается на изучении новых биомаркеров поражения миокарда. Оказалось, что они являются предикторами высокого риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений и неблагоприятного прогноза [3,4,14,22]. В связи с этим особую значимость приобретает определение биомаркеров повреждения у этих больных с прогностической целью [7,8,14,17]. Ранее выявление маркеров поражения клеток миокарда положительно влияет на снижение риска смерти и повторных госпитализаций [8]. Известно, что белки кардиомиоцитов, в частности тропонин Т ранее рассматривался как маркер некроза при острых коронарных синдромах [18].

В последние годы появились сведения о роли тропонина в качестве биомаркера СН [23]. Авторами показано, что повреждение миокарда у больных СН происходит независимо от наличия у них ишемической болезни сердца (ИБС) [22,24]. Установлено, что степень повреждения клеток влияет на прогноз пациентов как с хронической, так и острой СН [20,24].

R. Latini и соавт. [17] показали повышение уровня тропонина Т практически у всех больных СН, причем степень увеличения концентрации данного маркера зависела от тяжести СН.

На сегодняшний день известны возможные механизмы появления тропонина в плазме крови больного: это некроз кардиомиоцитов, апоптоз, внутриклеточный обмен, происходящий в кардиомиоцитах, высвобождение продуктов распада тропонина из клеток, повышение проницаемости клеточной стенки, выход тропонина в кровеносное русло вследствие экзоцитоза из ишемизированных кардиомиоцитов [16]. Кроме того, развитие ремоделирования сердца при СН, дисфункция эндотелия, нарушение коронарной микроциркуляции приводят к повреждению сократительного аппарата и высвобождению тропонина в кровеносное русло, что свидетельствует о постоянной гибели кардиомиоцитов у больных СН. Этот патофизиологический процесс является одним из основных механизмов прогрессирования СН вплоть до развития терминальной стадии и увеличения риска смертности пациентов [12,32].

Тропонин выделяется почками, поэтому нарушение их функций при СН, в частности снижение скорости клубочковой фильтрации, может способствовать повышению активности тропонина у больных с СН [3]. По данным Saunders JT. и соавт., концентрация тропонина Т коррелирует с риском развития ИБС и госпитализацией ввиду декомпенсации СН со смертельным исходом [26]. Стандартный анализ выявления данного биомаркера при СН недостаточно информативный, что диктует необходимость использования т.н. «высокочувствительной» методики определения концентрации тропонина у больных этой категории [22,26].

По мнению авторов [13], необходима оценка активности тропонина Т в динамике, так как это имеет более ценное прогностическое значение в сравнении с однократным измерением данного маркера. Показано, что высокий уровень тропонина Т является независимым предиктором смерти больных СН и не связано с наличием острого коронарного синдрома. Определение тропонина Т, одновременно с другими биомаркерами, имеет прогностическое значение - позволяет выделить пациентов с высоким риском развития тяжелых ССО и своевременно определить комплекс лечебных мероприятий [5,24].

Известно, что в патогенезе диастолической СН большое

значение имеет фиброз миокарда, который существенно влияет на жесткость левого желудочка [6]. Среди маркеров фиброгенеза наиболее изучен белок из семейства лектинов - галектин 3. В последнее время появились работы, посвященные оценке прогностического значения галектина 3. Так, в исследованиях СОАСН показана высокая прогностическая значимость галектина 3 у больных с диастолической СН в сравнении с пациентами со сниженной систолической функцией левого желудочка, что позволяет применять галектин 3 в качестве прогностического биомаркера при ХСН [15,28].

Еще одним биомаркером повреждения при диастолической СН является стимулирующий фактор роста (ST-2). Этот белок в растворимой форме существует в сыворотке крови и в трансмембранной форме в кардиомиоцитах [29]. Он является представителем семейства рецептов интерлейкина 1; Увеличение концентрации фактора роста ассоциировано с тяжестью ХСН, повышением риска внезапной смерти [5].

Так как при ХСН часто имеется поражение почек в результате сопутствующих коморбидов, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т.д. «почечные» маркеры являются также информативными показателями прогноза. Например, липокалин-2 (нейтрофильный желатин-ассоциированный липокалин), который является гликопротеином, относится к суперсемейству липокалинов и синтезируется в костном мозге, способен связывать и переносить малые гидрофобные молекулы, что и определяет его биологические эффекты в организме [9]. Эпителиальные клетки почечных канальцев при повреждении мембран высвобождают липокалин-2 в кровеносное русло. В здоровой ткани почки они не определяются. Выявление данного гликопротеина свидетельствует о повреждении почечной ткани, в частности о поражении почечных канальцев [19]. Повышение концентрации липокалина как в моче, так и в крови отмечается у больных СН с повреждением почек, что является предвестником повышения уровня креатинина в плазме [10,21]. Данный факт имеет большое практическое значение, так как указывает на развитие кардио-ренального синдрома у больных СН еще до выявления клинических симптомов.

Следует отметить также, что развитие воспалительных и окислительных стрессовых реакций при повреждении почек приводит к задержке натрия, что является неблагоприятным фактором для больных СН. Стрессовые реакции стимулируют продукцию ангиотензина II, что еще больше увеличивает реабсорбцию натрия у этой категории больных [25].

Клинико-инструментальные исследования показали, что, кроме почек, продукция липокалина-2 происходит также в кардиомиоцитах даже тогда, когда повреждение миокарда не наблюдается. Существует мнение [15], что продукция данного биомаркера происходит в ответ на действие провоспалительных цитокинов. В таких случаях, воспалительный процесс в миокарде является стимулятором активизации липокалина и его рецепторов в кардиомиоцитах с последующим его повышением в крови и моче [30]. Длительное повышение липокалина 2 в сердце прогрессирует процессы фиброза и ремоделирования в поврежденном миокарде путем образования комплексов с матриксными металло - протеиназами, которые играют значимую роль в развитии фиброза и ремоделирования левого желудочка [30].

Что касается биомаркера повреждения цистатина С, он представляет собой полипептид, который продуцируется всеми ядерными клетками организма и экскретируется только почками [1]. Концентрация цистатина С в крови зависит от скорости клубочковой фильтрации, после чего он реабсорбируется в почечных канальцах. Авторы [27] на основании данных 4384 пациентов выявили связь между повышением концентрации цистатина С в крови и возрастанием риска возникновения ХСН у больных без сердечно-сосудистой патологии.

W. Tang и соавт. изучили взаимосвязь пропульсивной функции сердца и концентрации цистатина С в плазме крови пациентов с ХСН. На основании проведенных исследований авторами сделан вывод, что цистатин С ассоциирован с более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза ХСН [31]. Прогностическая значимость цистатина С у пациентов с диастолической СН оценена Carrasco-Sanchez FJ. и соавт. [11]. Показано значительное увеличение числа неблагоприятных исходов с возрастанием концентрации цистатина С. Авторы предполагают, что повышенная концентрация цистатина С в сыворотке крови у пациентов с диастолической СН является стойким и независимым предиктором неблагоприятного исхода.

Согласно анализу данных ретроспективной и современной научной литературы по указанному вопросу следует заключить, что своевременное определение уровня концентрации биомаркеров повреждения миокарда (тропонин Т, галектин 3, липокалин-2, цистатин С) имеет важное значение для точной стратификации риска и тем самым позволяет выделить пациентов с высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виллевалде С.В., Гудгалис Н. И. Исыкова Х.В. и соавт. Роль цистатина С в оценке взаимосвязи функционального состояния почек и воспаления у больных артериальной гипертензией и диабетом 2-го типа. Клиническая фармакология и терапия 2009; 1; 21-25.
2. Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гиверн И.Ю. и соавт. Желудочно-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной функцией выброса левого желудочка. Кардиология и сердечно – сосудистая хирургия 2014; 4; 59-68.
3. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасова В.И. и соавт. Роль маркеров органного повреждения у больных ХСН. Кардиология 2015; 1. 70-77.
4. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасова В.И. и соавт. Изменение активности биомаркеров у декомпенсированных больных ХСН за период госпитализации. Сборник тезисов «Сердечная недостаточность 2013» 2013. 47-48.
5. Никифорова Т.А., Шекомыхин Д.Ю., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л. Прогностическое значение биомаркеров при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Тер. архив. 2016, №9, 102-106.
6. Соломахина Н.И. Систолическая и диастолическая ХСН: Особенности клиники и поражения миокарда, прогноз. Дис. д-ра мед. наук М-2011.
7. Терещенко С.Н., Жиров И. В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. Тер. архив. 2017, №9, 4-10
8. Allen L.A., Hernandez A.E., Connor C.M. et al. End points for clinical trials in acute heart failure syndromes. J. Am. Coll Cardiol. 2009; 53:2248-2258.
9. Alvelos M., Lourenco P., Dias C et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase – associated lipocalin in acute heart failure. Int. J. Cardiol. 2011; 165:51-55
10. Bolognani D., Coppilino G; Lacquaniti A. et al. Pathological and prognostic value of urinary neutrophil gelatinase – associated lipocalin in macroproteinuric patients with worsening renal function. Kidney Blood Press Res 2008; 31: 274-279.
11. Carrasco – Sanchez FJ, Galisteo – Almeda L, Paez – Rubio I et al. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction. J.Card. Fail 2011; 17 (1): 31-38
12. Del. Caplo C.H. Pereira – Barretto A.C. Cassaro – Strunz C.M. et al. Cardiac troponin T for risk stratification in decompensated chronic heart failure. Arq. Bras Cardiol. 2009; 92: 372-380.
13. De Filippi C.R; de Lemos J.A. Christenson R.H. et al, Association of serial measures of cardiac Troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. JAMA 2010 304; 2494-2502.
14. Fonarow G.C Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. Am Heart J. 2008; 155 (2): 200-207.
15. Jaarsma T. van Veldhuisen D J. When, how and where should we “coach” patients with heart failure: The COACH results in perspective. Eur. J. Heart Fail. 2008; 10(14) 331-333.
16. Kociol R.D. Pang P.S. Gheorghiadu M. et al, Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms and clinical implications. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56; 1071-1078.
17. Latini R. Masson S. Anand I.S. et al, Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure, Circulation 2007; 116; 1242-1249.
18. Metz M., Cotter G., Gheorghiadu M. et al, The role of the kidney in heart failure. Eur Heart J. 2012; 33; 2135-2142.
19. Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin – siderophore – iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. J. Clin Invest 2005; 115; 610-621.
20. Mueller C. Risk Stratification in acute decompensated heart failure: The role of cardiac troponin. Nat Clin pract Cardiovasc. Med. 2008; 5; 680-682
21. Nikolas P.L., Schmidt-Ott R.M., Canetta Pet al. Diagnostic and Prognostic stratification in the Emergency Department Using Urinary Biomarkers of Nephron Damage. J. Am Coll Cardiol. 2012; 59; 246-255.
22. Pascual-Figal D.A., Manzano – Fernandez S., Pastor F. et al. Troponin T monitoring in outpatients with non-ischemic heart failure, Rev Esp cardiol. 2008; 61; 678-686.
23. Pascual-Figal D.A., Casas T., Ordonez – Llanos J. et al, Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. Am Heart 2012; 163; 1002-1010.
24. Peacock W.F. De M.T. Fonarow G.C. et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N Engl. J. Med. 2008; 358; 2117-2126.
25. Rodriguez – Iturbe B.; Franco M., Topia E. et al. Renal inflammation, autoimmunity and salt – sensitive hypertension. Clin Exp. Pharmacol Physiol 2012; 39; 96-103
26. Saunders J.T., Nambi V., de Lemos J.A. et al. Cardiac Troponin T measured by a Highly Sensitive Assay Predicts Coronary Heart Disease, Heart Failure and Mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities study Circulation 2011; 123: 1367-1376.
27. Sarnak M.J. Cystatin C Concentration as a risk factor for Heart Failure in older adults. Ann Int. Med. 2005; 142 (7); 497-505.
28. Sharma U.C. Galectin-3 marks activated macrophages in failure – prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation 2004; 110 (19); 3121-3128.
29. Shimpo M. et al Serum levels of the interleukin -1 receptor

family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109; 2186-2190.

30. Shrestha K., Borowski A.G, Troughton R.W. et.al. Renal Dysfunction is a stronger Determinant of systemic Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin Levels Than Myocardial Dysfunction in systolic heart failure. *J. Cardiac Fail* 2011; 17: 472-478.

31. Tang WHW, van Lente F., Shrestha K. et al. Impact of Myocardial Function on Cystatin C Measurements in chronic systolic Heart Failure, *J. Card Fail*, 2008; 14 (5): 394-399.

32. White H.D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis. *J.Am Coll Cardiol* 2011, 57; 2406-2408.

SUMMARY

THE BIOMARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE AND THEIR ROLE IN THE PROGRESSION OF HEART FAILURE (REVIEW)

Мамамтавршвили Н., Абашидзе Р., Сааташвили Г., Хубуа М., Бохоришвили И.

Tbilisi Ivane Javakishvili State University, Georgia

Despite the success achieved in the study and treatment of chronic heart failure, this syndrome still remains one of the most difficult and predictable unreliable pathologies. Moreover, in recent years there has been a tendency of growth of such patients.

Based on the above, the attention of scientists focuses on new concepts that involve the study of new biomarkers of cardiac damage and the definition of their role in the progression of heart failure.

Based on studies conducted by numerous authors, the paper analyzes the importance of new biomarkers of myocardial damage in the development of heart failure. The manuscript describes biomarkers of damage (troponin T, galectin 3, lipocalin, Cystatin C): nature: the causes and mechanisms of their growth, increase and activity.

Biomarkers of myocardial damage are shown to have diagnostic and high predicted values.

Their temporary definition provides additional information for stratifying the risks of possible complications.

It also gives us the opportunity to allocate patients with high risks in a timely manner and eliminate possible adverse complications.

Keywords: heart failure, myocardial damage.

РЕЗЮМЕ

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И ИХ РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР)

Мамамтавршвили Н.Д., Абашидзе Р.И., Сааташвили Г.А., Хубуа М.Д., Бохоришвили И.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Несмотря на достижения в изучении патогенеза и лечения сердечной недостаточности (СН), этот синдром остаётся тя-

жёлой и прогностически неблагоприятной патологией, являясь одной из основных причин смерти пациентов с ССЗ. В последнее время отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с СН.

Ввиду сложности и недостаточной изученности механизмов развития СН, предложено новое направление, которое основывается на изучении новых биомаркеров поражения миокарда.

В статье, на основании проведенных множеством авторов исследований, проанализирована роль биомаркеров поражения сердца (тропонин Т, липокалин, галектин 3, цистатин С) в прогрессировании СН. Описана природа механизма синтеза и высвобождения биомаркеров, рассмотрены причины повышения их активности при ХСН. Показано, что биомаркеры повреждения миокарда обладают высокой диагностической и прогностической значимостью; определение биомаркеров в комбинации с другими показателями предоставляет дополнительную информацию для точной стратификации риска развития возможных осложнений. Авторы исследования предполагают, что своевременное определение активности биомаркеров поможет практически врачу оптимизировать терапию конкретного больного, выделить пациентов с высоким риском развития заболевания и, тем самым, избежать неблагоприятный клинический исход.

რეზიუმე

მიოკარდიუმის დაზიანების ბიომარკერები და მათი როლი გულის უკმარისობის პროგრესირებაში (მიომიოლოგია)

ნ. მამამთავრიშვილი, რ. აბაშიძე, გ. საათაშვილი, მ. ხუბუა, ი. ბოხორიშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

გულის ქრონიკული უკმარისობის შესწავლასა და მკურნალობაში მიღწეული წარმატებების მიუხედავად, ეს სინდრომი დღესაც ერთ-ერთ მძიმე და პროგნოზულად არაკეთილსაიმედო პათოლოგიად რჩება. უფრო მეტიც, უკანასკნელ წლებში აღინიშნება ასეთ ავადმყოფთა ზრდის ტენდენცია. გამომდინარე აქედან მეცნიერთა ყურადღება გამახვილდა კვლევის ახალ კონცეპციაზე, რომელიც ითვალისწინებს გულის დაზიანების ახალი ბიომარკერების შესწავლასა და მათ როლის განსაზღვრას გულის უკმარისობის პროგრესირებაში.

ნაშრომში მრავალ ავტორთა მიერ ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გაანალიზებულია მიოკარდიუმის დაზიანების ახალი ბიომარკერების მნიშვნელობა გულის უკმარისობის განვითარებაში. ნაშრომში აღწერილია დაზიანების ბიომარკერების (ტროპონინი T, გალექტინი 3, ლიპოკალინი, ცისტატინი C) ბუნება; მათი სინთეზის, მატების და აქტივობის მიზეზები და მექანიზმები. ნახვენები, რომ მიოკარდიუმის დაზიანების ბიომარკერებს დიაგნოსტიკური და მაღალი პროგნოზული მნიშვნელობა აქვთ. მათი დროული განსაზღვრა იძლევა დამატებით ინფორმაციას შესაძლო გართულებების რისკის სტრატეგიკაციისათვის. ეს კი საშუალებას გვაძლევს დროულად გამოვყოთ მაღალი რისკის მქონე პაციენტები და თავიდან ავიცილოთ შესაძლო არაკეთილსაიმედო გართულებები.

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Дербак М.А., Болдижар А.А., Коваль Г.Н., Данканич Е.Е., Лазур Я.В.

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», медицинский факультет, Украина

Медицинское и социальное значение хронического гепатита С (ХГС) обусловлено его чрезмерной распространенностью, разнообразием клинических признаков, высокой частотой формирования хронической патологии печени и внепеченочных поражений [3,4,8,12]. По оценкам экспертов ВОЗ ХГС болеют около 150 млн человек, 350 тыс. ежегодно умирают от его последствий [8,14,16]. Широкое распространение ХГС часто обуславливает сочетанное его течение с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [13]. Особый интерес в этом контексте представляет гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Всемирной организацией гастроэнтерологов ГЭРБ признана заболеванием XXI столетия и встречается у 20-50% населения земного шара [2,7,9,10]. На сегодня ГЭРБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, которое обусловлено нарушением моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны (ГДЗ), характеризуется спонтанным и/или постоянно повторяемым забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, которое ведет к поражению дистального отдела пищевода [2,6,11]. Характерной особенностью ГЭРБ наряду с основными симптомами (изжога, отрыжка) являются и внепищеводные [6,11,15].

С момента введения термина «печеночная, портальная гастропатия» изучаются механизмы развития патологии гастродуоденальной зоны (ГДЗ), ее клинические и морфологические проявления у больных циррозом печени [1,5]. Имеется множество исследований, в которых обсуждаются частота, клинико-морфологические особенности и механизмы возникновения поражений слизистой оболочки (СО) ГДЗ у больных ХГС.

Целью исследования явилась оценка клинико-морфологических особенностей поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и установление распространенности хеликобактерной инфекции у больных хроническим гепатитом С с различным трофологическим статусом.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое исследование в условиях стационара. Исследования выполнены с учетом информированного согласия больных, методика проведения соответствует Хельсинской декларации 1975 г. и ее просмотру 1983 г. Исследование одобрено локальной этической комиссией ((Протокол №14 от 19.09.2017)), получено информированное согласие участников по предложенному алгоритму.

Диагноз ХГС установлен согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра и подтвержден выявлением суммарных антител класса IgG HCV методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также выявлением в крови пациентов RNA -HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (RT-PCR) с определением вирусной нагрузки и генотипа вируса.

Диагноз ГЭРБ устанавливали на основании классических клинических симптомов, результатов инструментальных исследований: положительный тест с рабепразолом, методом фиброгастродуоденоскопии (ФЭГДС) и внутрипищеводной рН-метрии, с учетом Монреальского консенсуса (2006), Гштадтского руководства по стратегии лечения

ГЭРБ и МКБ-10, а также согласно отечественным протоколам оказания медицинской помощи.

ФЭГДС проводили с помощью эндоскопа с видеопроцессором «Pentax» ЭРГ-3300 с использованием гибких фиброэндоскопов фирмы «Pentax» E-2430, «Pentax» BD-34M, GIF-K20. Во время эндоскопического исследования выявляли любые патологические изменения пищевода и/или желудка и степень варикозного расширения вен пищевода. Проведен суточный рН-мониторинг по стандартной методике. Для эндоскопической оценки степени поражения пищевода использовали Лос-Анджелесскую (LA) классификацию (1998). *Helicobacter pylori*-инфекцию (Hр) диагностировали с помощью быстрого уреазного теста (CLO-test) и стул-теста (СИТО TEST, производитель ООО «Фармаско»). Всем больным проведены ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости (аппарат HDI-1500, США).

Общеклинические, биохимические, морфологические, молекулярно-генетические исследования проводились в аттестованных лабораториях: клинико-диагностической лаборатории Закарпатской областной клинической больницы (ЗОКБ) им. А. Новака, Закарпатской областной клинической инфекционной больницы (ЗОКИБ) и в коммерческих лабораториях («Дила» и «Синэво»). Все полученные результаты обследования регистрировались в истории болезни.

Критерием включения в исследование служил верифицированный ХГС. Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 70 лет, функциональные или органические заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие маркеров инфицирования другими вирусами гепатитов (А, В, Д, ТТV), маркеров аутоиммунного гепатита/перекрестного синдрома (анти-LKM-1, анти-SLA и анти-LC-1) и ВИЧ-инфекции, прием кортикостероидов, наличие сопутствующих заболеваний органов дыхания, пищеварения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования, отказ больного от исследования.

С учетом указанных критериев, в исследование включены 150 больных ХГС (82 (54,7%) мужчины, 68 (45,3%) женщин, которые лечились в ЗОКБ им. А. Новака и ЗОКИБ в 2017-2018 гг. Средний возраст пациентов составил $58,5 \pm 1,5$ лет.

Всем больным проведена оценка трофологического статуса по общепринятым антропометрическим показателям. Антропометрическими критериями ожирения считались индексы Кетле или массы тела. ИМТ $18,5-24,9$ кг/м² расценивали как нормальную массу тела (НМТ), а ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² - как избыточную массу тела (ИМТ). В зависимости от массы тела больных разделили на две группы: группа А - 35 больных ХГС с ИМТ и группа В - 115 больных ХГС с НМТ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 for Windows. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней $M \pm m$. Достоверность различий исследуемых выборочных данных при нормальном распределении определялись с помощью критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов выявил, что жалобы, характерные для ГЭРБ, отмечались у 35,3% (53 из 150) больных ХГС. Основными проявлениями поражения ГДЗ являлись изжога - 28 (73,7%) из 53 больных, отрыжка кислым - 29 (54,3%) из 53 больных и дисфагия - 11 (20,8%) из 53.

Незначительная часть больных - 6 (11,3%) из 53, отмечала першение в горле, охриплость голоса и сухой, лающий кашель - 3 (5,7%), у 4 (7,5%) пациентов установлено наличие

загрудинных болей по ходу пищевода и нарушение в деятельности ССС, возникающее чаще после потребления жирной или жареной пищи, газированных напитков, кофе. Больные проконсультированы отоларингологом, пульмонологом и кардиологом, данные жалобы расценены как внепищеводные проявления ГЭРБ. 128 (85,3%) из 150 больных отмечали жалобы (гепатобилиарные) на боль, тяжесть в правом подреберье, метеоризм, слабость и быструю утомляемость, частота которых преобладала у больных ХГС + ИМТ (таблица 1).

Таблица 1. Клинические проявления у больных ХГС

Признак	Группа, (абс./%)		
	А ХГС+ ИМТ (n=35)	В ХГС + ИМТ (n=115)	Всего больных ХГС (n=150)
Наличие клинических проявлений ГЭРБ (n=53)	17/48,6*	36/31,3	53/35,3
Пищеводные проявления ГЭРБ: (n=38)	11/64,7	27/75,0	38/71,7
-изжога	9/52,9	19/52,8	28/73,7
-отрыжка кислым	12/70,6	17/47,2	29/54,7
-дисфагия	6/35,3	5/13,9	11/20,8
-ком в горле	3/17,6	3/8,3	6/11,3
Внепищеводные проявления ГЭРБ: (n=15)	6/35,3*	9/25,0	15/28,3
Отоларингологические	3/17,6*	4/11,1	7/13,2
-першение в горле	3/17,6	3/8,3	6/11,3
-осыпность голоса	1/5,9	2/5,5	3/5,7
Пульмонологические	2/11,8*	2/5,5	4/7,5
-сухой лающий кашель	2/11,8	2/5,5	4/7,5
Кардиологические:	1/5,9	3/8,3	4/7,5
-боли по ходу пищевода	1/5,9	3/8,3	4/7,5
-перебои в работе сердца	1/5,9	1/2,8	2/3,8
другие жалобы (гепатобилиарные): (n=128)	34/97,1*	94/81,7	128/85,3
-боль, тяжесть в правом подреберье	15/44,1*	15/16,0	30/23,4
-метеоризм	28/82,4*	19/20,2	47/36,7
-слабость, быстрая утомляемость	30/88,2	80/85,1	110/85,9
-эпизоды желтухи	10/29,4*	2/2,1	12/9,4
-кожный зуд	8/23,5*	10/10,6	18/14,0

* – достоверность различий показателя между А и В гр. на уровне $p < 0,05$

Таблица 2. Поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных ХГС сочетанной с ГЭРБ

Эндоскопические изменения	Группа, (абс./%)				Всего n=53 (абс./%)
	А ХГС+ ИМТ (n=17)		В ХГС + ИМТ(n=36)		
	Пищеводные симптомы ГЭРБ: n=11/64,7%	Внепищеводные симптомы ГЭРБ: n=6/35,3%	Пищеводные симптомы ГЭРБ: n=27/75,0%	Внепищеводные симптомы ГЭРБ: n=9/25,0%	
Рефлюкс-эзофагит (степень поражения по LA-классификации)					
LA-A	3/27,3	2/33,3	18/66,7	7/77,8	30/56,6
LA-B	5/45,5	3/50,0	7/25,9	2/22,2	17/32,1
LA-C	2/18,2	1/16,7	2/7,4	-	5/9,4
LA-D	1/9,0	-	-	-	1/1,9
Кандидозный эзофагит	2/18,2	1/16,7	1/3,7	-	4/7,5
ДГР	4/36,4	4/66,7	3/11,1	2/22,2	13/24,5

У всех 53 больных ХГС, которые имели клинические проявления, диагноз ГЭРБ подтвержден результатами ФЭГДС. У этих больных обнаружены изменения слизистой оболочки, соответствующие различной степени рефлюкс-эзофагита и гастроэзофагеального рефлюкса.

У 53 (35,3%) из 150 больных ХГС установлена «эндоскопически позитивная» ГЭРБ с различной степенью эрозивно-язвенных поражений ГДЗ, с более высокой частотой у больных с ИМТ. «Эндоскопически негативная» ГЭРБ и морфологически катаральное воспаление дистального отдела пищевода диагностированы у 14 (9,3%) из 150 больных.

Моторные нарушения при отсутствии изменений эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ГДЗ отмечены у 13 (13,4%) из 97 больных, чаще - дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР). Эндоскопическая картина больных ХГС + ИМТ в сочетании с ГЭРБ отличалась от таковой у больных ХГС+НМТ (таблица 2).

Результаты быстрого уреазного теста (CLO-test) при ФЭГДС у 19 из 53 (35,8%) больных диагностированной ГЭРБ показали наличие Нр-инфекции. С целью изучения распространенности Нр-инфекции 97 больным ХГС без ГЭРБ проведен стул-тест на выявление Нр. В результате - у 34,0% (33) больных ХГС установлено наличие антигенов Нр-инфекции, в частности у 52 (34,7%) из 150 больных ХГС установлено инфицирование *Helicobacter pylori*.

У больных ХГС часто регистрируется боль в правом подреберье, в эпигастрии, тошнота, рвота, отрыжка кислым и изжога. Поскольку инфекционным больным ФЭГДС часто проводится только по жизненным показаниям, во избежание развития желудочно-кишечного кровотечения, то возникновение этих проявлений часто объясняют интоксикацией, нарушениями пигментного и азотистого обмена.

В результате проведенного исследования установлено, что у больных ХГС, ГЭРБ достоверно чаще регистрируется в случае наличия избыточной массы тела, нежели с нормальной (48,6% против 31,3%, $p < 0,05$). Сравнительный анализ данных ФЭГДС у больных с различным трофологическим статусом выявил, что у больных ХГС+ИМТ чаще регистрируется рефлюкс-эзофагит степени поражения слизистой LA-B (72,7%, 8 из 11), а у больных ХГС + НМТ - LA-A (69,4%, 25 из 36), в частности у больных с ИМТ наблюдаются более глубокие поражения СО, чем у больных с НМТ.

Полученные нами данные демонстрируют высокую частоту моторных нарушений у больных ХГС при отсутствии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ГДЗ, а именно ДГР, который зарегистрирован у 13,4% (13 из 97) обследованных, с преобладанием у лиц с ИМТ против больных с НМТ (47,0% против 13,9%, $p < 0,05$).

Полученные данные о высокой частоте возникновения ГЭРБ у больных с ИМТ и ожирением совпадают с результатами других ученых [5,9,10].

До настоящего времени недостаточно изученной остается роль *Helicobacter pylori* в развитии патологии ГДЗ при ХГС. В литературе имеются лишь единичные сообщения, весьма неоднозначно освещающие роль *Helicobacter pylori* (Нр) в развитии эрозивно-язвенных процессов у больных циррозом печени (ЦП) и почти отсутствуют источники о наличии Нр у больных ХГС. По данным различных авторов у больных ЦП Нр регистрируется в пределах от 26,0 до 95,0% случаев [1,5].

Установлено, что частота Нр у больных ХГС составляет 34,7% (52 из 150), без достоверной разницы между больными с ИМТ и НМТ. При оценке эндоскопической картины отмечено, что у больных с наличием Нр часто имеет место

пятнистая гиперемия различной величины и выраженности, отечность слизистой антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. На этом фоне нередко наблюдается легкая ранимость слизистой, подслизистые кровоизлияния, а иногда - бледность, сглаженность и истончение слизистой оболочки с наличием обильного количества слизи.

Выявленная высокая частота ГЭРБ и Нр у больных ХГС диктует необходимость разработки наиболее эффективной, безопасной и щадящей по отношению к пораженной печени эрадикационной схемы лечения. Следует учитывать гепатотоксическое действие некоторых ингибиторов протонной помпы, в частности, которые подавляют активность цитохрома Р450 и гепатотоксичность некоторых антибиотиков.

Выводы. 1. У 35,3% больных ХГС зарегистрирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с достоверным ее преобладанием среди больных с избыточной массой тела (48,5% против 31,3%; $p < 0,05$).

2. Характерным эндоскопическим проявлением ГЭРБ у 72,7% больных ХГС с избыточной массой тела является рефлюкс-эзофагит степени поражения LA-B и дуоденогастральный рефлюкс, а у больных ХГС с нормальной массой тела - рефлюкс-эзофагит LA-A, который зарегистрирован в 69,4% случаев.

3. Частота хеликобактерной инфекции у больных ХГС составила 34,7%, что требует разработки эрадикационной схемы лечения.

Перспектива дальнейших исследований состоит в установлении новых диагностических критериев развития поражений гастродуоденальной зоны у больных ХГС на основе сопоставления результатов клинико-морфологических, эндоскопических и иммунологических данных и разработка адекватной схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архий, Е.И., Москаль О.Н. Особенности диагностики и течения гепатогенной язвы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, изд-во В.Мед.А. СПб. 2006; 1-2: 8.
2. Бабак О.Я. Современный взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Здоров'я України 2015; 2 (39): 8-9.
3. Дербак М. А. Клініко-патогенетична роль вірусу гепатиту С у розвитку аутоімунних процесів підшлункової залози. Вестник клуба Панкреатологов 2014; 3(24): 20-23.
4. Дербак М. А. Болджар П. О. Коррекция дислипидемии у больных коморбидной патологией печени. Медицинские новости Грузии. 2014; 1(226): 25-31.
5. Клярская И.Л., Кривой В.В., Матрау Сифаллах. Роль *Helicobacter pylori* у пациентов с HCV ассоциированными хроническим гепатитом и циррозом печени. Крымский терапевтический журнал. 2014; 1: 63-172.
6. Конькова Л.А., Коньков А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: внепищеводные проявления. Медицинский вестник МВД. 2016; 2(81): 41-50.
7. Ткач С. М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением; 2009; 1 (45): 46-50.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит С у дорослих. Київ. 2016; 56.
9. Bor S. Worldwide Epidemiology of Gastroesophageal Disease. WGO Handbook on Heartburn: A Global Perspective. World Dig Health Day, 2015: 12-14.

10. El-Serag HB, Sweet S., Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014 Jun;63(6):871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
11. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Feb 3;pii:gutjnl-2017-314722. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722
12. Hope V.D., Eramova I., Capurro D., Donoghoe M. C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiology and Infection*. 2013; 142 (2): 1-17.
13. Lee M., Yang H., Lu S. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis*. 2012; 206 (4): 469-477.
14. Marinho R. T. Barreira D. P. Hepatitis C, stigma and cure. *World J. Gastroenterol*; 2013; 19 (40): 6703-6709.
15. Philip O. Katz, Lauren B. Gerson and Marcelo F. Vela. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:308-328.
16. WHO. Global Hepatitis Report. Geneva: WHO; 2017 April; P. 13-14. [Electronic source]. <http://apps.who.int/iris>

SUMMARY

CLINICAL AND ENDOSCOPIC CHARACTERISTICS OF THE GASTRODUODENAL MUCOSAL LESIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION WITH DIFFERENT BODY MASS STATUS

Derbak M., Boldizhar O., Koval G., Dankanych E., Lazur Ya.

Uzhhorod National University, Department of Medicine, Ukraine

The high prevalence and incidence of the chronic hepatitis C infection (CHC) is associated with the considerable medical and social problems, development of variety of clinical signs, hepatic and extrahepatic lesions. Due to the wide spread of this infection, there is a high comorbidity with other diseases of the gastrointestinal tract, especially of its upper parts. The objective of the study was to evaluate the clinical and pathological features of mucosal lesions (ML) of the gastroduodenal zone (GDZ) and the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic hepatitis C with different body mass status. The study included 150 patients with chronic hepatitis C. All patients underwent fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGD), determination of *Helicobacter pylori* infection (*H. pylori*) was done by the quick urease test (CLO-test), as well as by the stool test (CITO TEST, Farmasko LLC), the intra-esophageal pH-metric test and assessment of body mass status. The Los Angeles (LA) classification (1998) was used for endoscopic assessment of the degree of esophageal damage. Depending on the body weight of the patients, two groups were formed: A group - n=35 patients with CHC with overweight (OBW) and B group, n=115 patients with CHC with normal body weight (NBW). We found that in patients with chronic hepatitis C, gastroesophageal reflux disease (GERD) is significantly more frequently registered in patients with overweight status than in those with NBW (48.6% vs. 31.3%, p<0.05). Endoscopically, in patients with chronic hepatitis C and OBW, reflux esophagitis with the LA-B degree of mucosal damage is most common (72.7%), while in patients

with chronic hepatitis C and NBW the LA-A degree is most frequent (69.4%). Therefore, in patients with CHC + OBW, there are deeper ML than in patients with NBW. Our data demonstrates a high frequency of motor impairments in patients with chronic hepatitis C in the absence of erosive and ulcerative lesions of the mucosa of the GDZ, namely duodenogastric reflux with a predominance in persons with CHC + OBW against patients with CHC + NBW (47.0% vs. 13.9%, p<0.05). In patients with CHC, occurrence of the *H. pylori* infection is 34.7%, with no significant difference between patients with OBW and NBW. The high frequency of registered GERD and *H. pylori* in patients with chronic hepatitis C, indicates to the importance of the development of an optimal eradication treatment regimen that would be most effective, but at the same time, sufficiently safe and even gentle to the affected liver, taking into account the hepatotoxic effect of some proton pump inhibitors (PPIs), especially those that inhibit the activity of cytochrome P450, as well as the hepatotoxicity of some antibiotics.

Keywords: chronic hepatitis C, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, Body mass status.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Дербак М.А., Болдизхар А.А., Коваль Г.Н., Данканич Е.Е., Лазур Я.В.

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», медицинский факультет, Украина

Целью исследования явилась оценка клинико-морфологических особенностей поражений слизистой оболочки gastroduodenальной зоны и распространенность хеликобактерной инфекции у больных хроническим гепатитом С с различным трофологическим статусом. В исследование включено 150 больных хроническим гепатитом С (ХГС), которым проведена фиброгастродуоденоскопия (ФЭГДС), определение *Helicobacter pylori*-инфекции (Нр) с помощью быстрого уреазного теста (CLO-test) и стул-теста (CITO TEST, производитель ООО «Фармаско»), внутрипищеводная рН-метрия и оценка трофологического статуса. Для эндоскопической оценки степени поражения пищевода использовали Лос-Анджелесскую (LA) классификацию (1998). В зависимости от массы тела больных разделили на две группы: группа А - 35 больных ХГС с избыточной массой тела (ИМТ) и группа В 115 больных ХГС с нормальной массой тела (НМТ).

Установлено, что у больных ХГС, клинически гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) достоверно чаще регистрируется у лиц с ИМТ, нежели с НМТ (48,6% против 31,3%, p<0,05). По данным ФЭГДС отмечено, что у больных ХГС+ИМТ чаще наблюдается рефлюкс-эзофагит степени поражения слизистой LA-B (72,7%), а у больных ХГС+НМТ - LA-A (69,4%), что указывает на более глубокие поражения слизистой оболочки у больных с ИМТ, нежели у больных с НМТ. Полученные в результате исследования данные демонстрируют высокую частоту моторных нарушений у больных

ХГС при отсутствии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, а именно дуодено-гастрального рефлюкса, который зарегистрирован у 13,4% обследованных с преобладанием у лиц с ИМТ против больных с НМТ (47,0% против 13,9%, $p < 0,05$). У больных ХГС частота Нр составляет 34,7%, без достоверной разницы между больными с ИМТ и НМТ.

Выявленная высокая частота ГЭРБ и Нр у больных ХГС диктует необходимость разработки наиболее эффективной, безопасной и щадящей по отношению к пораженной печени эрадикационной схемы лечения. Следует учитывать гепатотоксическое действие некоторых ингибиторов протонной помпы, в частности, которые подавляют активность цитохрома P450 и гепатотоксичность некоторых антибиотиков.

რეზიუმე

კომორბიდული პათოლოგიით და სხვადასხვა ტროფოლოგიური სტატუსით ავადმყოფების გასტროდუოდენალური ზონის ლორწოვანი გარსის დაზიანების კლინიკური და ენდოსკოპური დახასიათება

მ.დერბაკი, ა.ბოლდივარი, გ.კოვალი, ე.დანკანიძი, ია. ლაზური

უეგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გასტროდუოდენალური ზონის ლორწოვანი გარსის დაზიანებათა კლინიკურ-მორფოლოგიური თავისებურებების და ჰელიკობაქტერიული ინფექციის გავრცელების დადგენა ავადმყოფებში ქრონიკული C ჰეპატიტით და სხვადასხვა ტროფოლოგიური სტატუსით.

კვლევაში ჩართული იყო 150 ავადმყოფი ქრონიკული C ჰეპატიტით (ქჰC). ყველა ავადმყოფს ჩაუტარდა ფიბროგასტროდუოდენოსკოპია, *Helicobacter pylori*-ინფექციის განსაზღვრა ჩქარი ურეაზული ტესტის

(CLO-test) და CITO TEST-ის გამოყენებით, შიდაკეებითი pH-მეტრია და ტროფოლოგიური სტატუსის შეფასება.

საქალაქი მილის დაზიანების ხარისხის ენდოსკოპიური შეფასებისათვის გამოყენებული იყო ლოსანელის კლასიფიკაცია. ავადმყოფების წონის გათვალისწინებით გამოყოფილი იყო ორი ჯგუფი: A ჯგუფი – 35 ავადმყოფი ქჰC და ჭარბი წონით; B ჯგუფი – 115 ავადმყოფი ქჰC და ნორმალური წონით.

დადგენილია, რომ ქჰC და კლინიკური გასტროეზოფაგეალური რეფლუქსი სარწმუნოდ ხშირად ფიქსირდება სხეულის ჭარბი წონით ავადმყოფებში, ვირდევ ავადმყოფებში სხეულის ნორმალური წონით (48,6% და 31,3%, შესაბამისად, $p < 0,05$). ფიბროგასტროდუოდენოსკოპიის მონაცემების მიხედვით გამოვლინდა, რომ ავადმყოფებში ქჰC და ჭარბი წონით უფრო ხშირად აღინიშნება ლორწოვანის რეფლუქს-ეზოფაგური ხარისხის დაზიანება - LA-B (72,7%), ხოლო ავადმყოფებში ქჰC და ნორმალური წონით - LA-A (69,4%) ანუ A ჯგუფის ავადმყოფებში ლორწოვანი გარსის დაზიანება უფრო ღრმა არის, ვიდრე ავადმყოფებში, რომელთაც არ აქვთ სხეულის მასის მაღალი ინდექსი.

ჩატარებული კვლევის მონაცემებმა გამოავლინა, რომ გასტროდუოდენალური ზონის ლორწოვანი გარსის ეროზიული და წყლულოვანი დაზიანების არმქონე ავადმყოფებში ქჰC-ით Нр შეადგენს 34,7%, სარწმუნო განსხვავების გარეშე, როგორც სხეულის ჭარბი წონით, ასევე ნორმალური წონით ავადმყოფებში. ავტორები დაასკვნიან, რომ გასტროეზოფაგეალური რეფლუქსური დაავადების და *Helicobacter pylori*-ინფექციის მაღალი სიხშირე ავადმყოფებში ქჰC-ით დღის წესრიგში აყენებს ერადიკაციული მკურნალობის უფრო ეფექტური, უსაფრთხო და დამდობი დაზიანებული ღვიძლის მიმართ სქემის შემუშავების აუცილებლობას. გასათვალისწინებელია პროტონული პომპის ზოგიერთი ინჰიბიტორის ჰეპატოტოქსიკური მოქმედება, უპირველეს ყოვლისა იმათი, რომლებიც თრგუნავენ ციტოქრომ P450 აქტივობას და, ასევე, ზოგიერთი ანტიბიოტიკების ჰეპატოტოქსიკურობა.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОМБИТАСВИРА/ПАРИТАПРЕВИРА/РИТОНАВИРА И ДАСАБУВИРА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ 1В ГЕНОТИПА: REAL WORLD ДАННЫЕ

Живица Д.Г., Царева Е.В., Скороходова Н.О.

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

Согласно данным ВОЗ, 71 миллион населения мира инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), ежегодно от последствий этого заболевания умирает 399000 человек. Пациенты с хронической ВГС-инфекцией имеют высокий риск прогрессирующего фиброза печени, формирования цирроза, портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы [6,10,15]. Безинтерфероновые схемы лечения пациентов с использованием препаратов прямого противовирусного действия произвели революцию в терапии ВГС-инфекции, предоставив возможность полного излечения пациентов, снизили риск заболевания и смерти, связанные с терминальной стадией заболевания печени [3,5,8,14]

В клинических исследованиях препараты прямого противовирусного действия продемонстрировали высокую эффективность (95%) и безопасность в лечении больных ВГС-инфекцией [1,19-20]. Показатели устойчивого вирусологического ответа достигают 95%.

В клинических исследованиях препараты прямого противовирусного действия продемонстрировали высокую эффективность (95%) и безопасность в лечении больных ВГС-инфекцией [1,19-20]. Показатели устойчивого вирусологического ответа достигают 95%.

логического ответа (УВО) у пациентов с ВГС-инфекцией 1b генотипом и циррозом печени на лечение омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром в комбинации с дасабувиром в клинических исследованиях III и IV фазы составили 95-100% [17,21]. В исследовании TURQUOISE-II у пациентов с ВГС-инфекцией и циррозом печени показатели УВО оказались на уровне 91,8% и 95,9% спустя 12 недель и 24 недели после лечения, соответственно [16]. Клинические исследования показали превосходный профиль безопасности, поскольку частота серьезных нежелательных явлений составила 5,5%, а лабораторные нарушения - 3-4 степени были относительно редкими (1,6%) и, в основном, связаны с повышением общего билирубина и аминотрансфераз [18].

Известно, что клинические исследования имеют жесткие критерии включения и исключения, и, поэтому, отбирают участников, которые не могут представлять всю популяцию больных ВГС-инфекцией. Исходя из этого, оценка эффективности и безопасности лечения пациентов с ВГС-инфекцией в реальной клинической практике, в том числе у разных этнических групп, проживающих в различных регионах имеет весьма важное значение. Такие исследования проведены в Австралии, Израиле, Турции, Румынии и других странах [4,7,11,12]. В Украине крупных исследований в real world (реальной клинической) практике по оценке эффективности омбитасвира/паритапревира/ритонавира в комбинации с дасабувиром не проводилось.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира в лечении пациентов с хроническим гепатитом С 1b генотипом в реальной клинической практике.

Материал и методы. Одноцентровое, проспективное исследование проведено на базе клиники кафедры инфекционных болезней Запорожской медицинской академии последипломного образования. Письменное информирован-

ное согласие получено от всех участников в соответствии с местными требованиями. В исследование включены 50 пациентов с хроническим гепатитом С 1b генотипом ВГС. Демографические и лабораторные показатели до начала лечения представлены в таблице.

Средний возраст больных составил 52 года, 42% были мужчины. При оценке степени фиброза печени у 13 (26%) пациентов выявлен тяжелый фиброз (F3), а у 21 (42%) – цирроз печени (F4). У всех пациентов с циррозом в анамнезе и при клинико-лабораторном обследовании отсутствовали какие-либо данные о возможной декомпенсации.

Критериями исключения являлись наличие декомпенсированного цирроза печени (класс В или С по Child-Pugh), гепатоцеллюлярной карциномы, истории трансплантации печени или сопутствующей ВИЧ-инфекции.

Степень фиброза печени оценивали по системе METAVIR двумя неинвазивными методами – использовалась транзитная эластография (FibroScan) и сывороточные биомаркеры (FibroTest). При соответствии результатов оценки по двум методам степень фиброза печени считали установленной, при несоответствии результатов проводилось повторное определение.

Все больные получали фиксированную комбинацию омбитасвира/паритапревира/ритонавира (25 мг/150 мг/100 мг) 1 раз утром и дасабувир (250 мг) утром и вечером в течение 12 недель.

Конечной точкой первичной эффективности была оценка устойчивого вирусологического ответа спустя 12 недель после завершения лечения (УВО12). Уровень рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в плазме измеряли с помощью анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с нижним лимитом количественной оценки 15 МЕ/мл. До начала лечения, во время лечения и после завершения лечения проводились стандартные лабораторные

Таблица. Демографические и лабораторные показатели до начала лечения, n (%)

Показатель	Пациенты с ХГС (n=50)
Средний возраст, Ме (IQR)	52 (40-60)
Мужской пол	21 (42%)
Средний уровень РНК ВГС, Ме (IQR), log ₁₀ МО/мл	5.8 (5.0-6.1)
Степень фиброза (METAVIR)	
F0-F1	4 (8)
F2	12 (24)
F3	13 (26)
F4	21 (42)
Лечение ПЕГ-ИНФ в анамнезе	10 (20)
Неэффективность	4 (8)
Рецидив	6 (12)
Общий билирубин, Ме (IRQ), мкмоль/л	
АЛТ, Ме (IRQ), МО/л	57.5 (39.2-72.0)
АСТ, Ме (IRQ), МО/л	52.4 (41.2-58.3)
Общий холестерин Ме (IRQ), ммоль/л	4.5 (3.7-5.3)
Гемоглобин, Ме (IRQ), г/л	138 (123-156)
Тромбоциты, Ме (IRQ), 10 ⁹ /л	187 (151-240)
Лейкоциты, Ме (IRQ), 10 ⁹ /л	4.4 (4.0-6.0)
СКФ, Ме (IRQ), мл/мин	84.4 (78.7-91.3)

исследования (общий анализ крови, уровни альбумина, билирубина, аланинаминотрансферазы - АЛТ, аспаргатаминотрансферазы - АСТ, скорости клубочковой фильтрации - СКФ). Во время исследования также отслеживались побочные эффекты противовирусных препаратов.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 6.1. Подсчитывали долю пациентов, имевших УВО вместе с расчетом точного двустороннего 95% доверительного интервала (95% ДИ) по методу Клоппера-Пирсона. Для описания непрерывных признаков использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). Частоты распределения признаков анализировали по таблицам 2×2 с применением двустороннего критерия χ^2 . Для сравнения двух зависимых групп использовали ранговый тест Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. После 4 недель терапии омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром и дасабувиром РНК ВГС в плазме крови не определялась у 45 из 50 (90%; 95%ДИ: 78,2-96,7%) больных. После окончания всего курса противовирусной терапии РНК ВГС в плазме крови не определялась у 50 (100%) пациентов. Среди 50 пациентов, включенных в исследование у 48 (96%; 95%ДИ: 86,3-99,5%) зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ спустя 12 недель после завершения терапии.

Только у 2 пациентов (1 мужчина и 1 женщина) лечение оказалось неэффективным - зарегистрированы ранние рецидивы. Уровень УВО12 у мужчин (95,2%) и женщин (96,6%) был одинаковым и не зависел от вирусной нагрузки РНК ВГС до начала терапии. В то же время у пациентов с циррозом УВО12 оказался выше (100%) в сравнении с пациентами без цирроза (93,1%), однако разница была незначимой ($p=0,22$). Аналогичные результаты получены при сравнении УВО12 на предшествующую терапию ПЕГ-ИНФ и рибавирином.

2 пациента не имели УВО12: мужчина 55 лет, степень фиброза печени F2, уровень вирусной нагрузки РНК ВГС 6,1 log₁₀ МО/мл, ранее не получал лечения ХГС; женщина 49 лет, степень фиброза печени F3, уровень вирусной нагрузки РНК ВГС - 5,6 log₁₀ МО/мл, ранее не получала лечения ХГС. Оба пациента не имели каких-либо значимых лабораторных отклонений на старте и в течение всего курса противовирусной терапии, у них отсутствовали побочные реакции и периоды пропуска доз препаратов.

У большинства больных в течение 4 недель сывороточные уровни АЛТ и АСТ на фоне лечения быстро нормализовались. Существенных изменений в показателях общего билирубина, гематологических показателей и СКФ на протяжении лечения не наблюдалось. Серьезных побочных явлений не зарегистрировано, большинство из них были легкими (1-2 класса) и клинически управляемыми. Наиболее распространенными побочными реакциями являлись слабость - 14 (28%) случаев, диарея - 10 (20,0%) пациентов и головная боль - 12 (24%). Декомпенсации цирроза печени на фоне лечения ни в одном случае не отмечалось.

В проведенном проспективном исследовании из реальной практики 12-недельный курс омбитасвира/паритапревира/ритонавира в комбинации с дасабувиром привел к высокому уровню УВО12 (96%) у пациентов с ВГС-инфекцией 1b генотипом, в том числе у пациентов с циррозом печени.

Полученные в результате исследования данные соответствуют таковым из реальной клинической практики, которые показывают эффективность схемы омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира у пациентов с хроническим гепатитом С 1b генотипом на уровне 90-100% [11,12]. Пациенты, не до-

стигшие УВО12 в предыдущих исследованиях, часто имели цирроз печени или гепатокарциному при старте лечения [4,7]. В проведенном исследовании у 2 пациентов, не имевших УВО12, по данным неинвазивных тестов оценки, цирроз печени отсутствовал, в то же время все наши пациенты с циррозом печени достигли устойчивого вирусологического ответа. Аналогичные результаты получены и в исследовании Gheorghe et al. [9], в котором наличие цирроза печени у пациентов не снижало вероятность достижения УВО12. Данные УВО12 у пациентов с ВГС-инфекцией в нашем исследовании согласуются с результатами крупного испанского исследования [4], в котором 96,8% пациентов достигли УВО12 независимо от наличия или отсутствия цирроза печени.

Частота побочных реакций, регистрируемых в исследованиях из клинической практики, и доля пациентов, прекращающих лечение, меньше чем в клинических исследованиях III фазы, что, по всей вероятности, связано с не очень строгим отслеживанием побочных реакций, а также длительностью мониторинга, который часто заканчивается с окончанием лечения, в отличие от стандартов клинических исследований III фазы. Согласно данным исследования из клинической практики, проведенного в Латинской Америке, частота побочных эффектов, связанных с режимом лечения омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира у пациентов с ВГС-инфекцией 1b генотипа составила 62%, наиболее часто встречались такие побочные реакции, как общая усталость и зуд [13]. В нашем исследовании показатель безопасности был выше, чем в других исследованиях из реальной клинической практики, что может быть связано с небольшим количеством пациентов с циррозом печени, отсутствием дополнительного назначения рибавирина и низким процентом сопутствующей патологии. Побочные реакции регистрировались в 32% случаях в сравнении с 91,7% в испанской когорте [4] или 72,2% - в польской [7].

В заключение следует отметить, что результаты проведенного исследования из реальной клинической практики в Украине свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности фиксированной комбинации омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира в лечении пациентов с ВГС-инфекцией 1b генотипа независимо от степени фиброза печени и предшествующего опыта лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:1889-1898.
2. Aleman S., Rahbin N., Weiland O. et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin. Infect. Dis.* 2013;57:230-236.
3. Backus L.I., Boothroyd D.B., Phillips B.R. et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9:509-516.
4. Chamorro-de-Vega E., Gimenez-Manzorro A., Rodriguez-Gonzalez C.G. et al. Effectiveness and Safety of Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin for HCV Genotype 1 Infection for 12 Weeks Under Routine Clinical Practice. *Ann. Pharmacother.* 2016;50:901-908.
5. El-Serag H.B., Kanwal F., Richardson P., Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2016;64:130-137.

6. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2:325–336.

7. Flisiak R., Janczewska E., Wawrzynowicz-Syczewska M., et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment.Pharmacol. Ter.* 2016;44:946–956.

8. Foster G.R., Irving W.L., Cheung M.C.M. et al. HCV Research, UK Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2016;64:1224–1231.

9. Gheorghe L., Iacob S., Curescu M. et al. A. Real-Life Use of 3 Direct-Acting Antiviral Regimen in a Large Cohort of Patients with Genotype-1b HCV Compensated Cirrhosis. *J. Gastrointestin. Liver. Dis.* 2017;26(3):275–281.

10. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 Jul. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733/>

11. Leventer-Roberts M., Hammerman A., Brufman I. et al. Effectiveness of dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir for hepatitis C virus in clinical practice: A population-based observational study. *PLoS One.* 2017 Jul 7;12(7):e0176858.

12. Lubel J., Strasser S., Stuart K.A. et al. Australian Liver Association Clinical Research Network (ALA CRN). Real-world efficacy and safety of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir ± ribavirin for hepatitis C genotype 1 - final results of the REVITAL study. *Antivir. Ther.* 2017;22(8):699–710.

13. Mendizabal M., Haddad L., Gallardo P.E. et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/ dasabuvir±ribavirin is safe and effective in HCV-infected patients in a real-life cohort from Latin America. *J Med Virol.* 2017;89(9):1590–1596.

14. Nahon P., Bourcier V., Layese R. et al. ANRS CO12 Cir-Vir Group Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology.* 2017;152:142–156.

15. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2:161–176.

16. Poordad F., Hezode C., Trinh R. et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(21):1973–1982.

17. Sulkowski M.S., Eron J.J., Wyles D. et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA.* 2015; 313(12):1223–1231.

18. Suwanthawornkul T., Anothaisintawee T., Sobhonslidsuk A. et al. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(12):e0145953.

19. Younossi Z.M., Stepanova M., Charlton M. et al. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(2):122–132.

a20. Younossi Z.M., Stepanova M., Marcellin P. et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology* 2015;61:1798–1808.

21. Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T. et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(17):1604–1614.

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR AND DASABUVIR IN PATIENTS WITH HCV 1B GENOTYPE INFECTION: REAL WORLD DATA

Zhyvytsia D., Tsarova O., Skorokhodova N.

Zaporizhia Medical Academy for Postgraduate Education, Ministry of health of Ukraine, Ukraine

The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of the ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir in patients with HCV, genotype-1b, in real clinical practice in Ukraine. The study included a total of 50 HCV infection genotype 1b patients receiving ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir for 12 weeks. The patients were evaluated in respect of demographic, clinical and virological data, sustained virologic response (SVR) and adverse events. The mean age of patients was 52 years (40–60), 42% men, 20% treatment experienced, 42% with compensated cirrhosis. The SVR12 rate of all HCV genotype 1b patients was 96% (95%CI:86,3-99,5%). The most common adverse events were fatigue in 14 (28%) patients, diarrhea in 10 (20%) and headache in 12 (24%). In our study, the real world clinical practice data shows that ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir for 12 weeks in HCV genotype 1b patients was well tolerated and resulted in 96% SVR12 regardless of previous treatment status and liver fibrosis stage.

Keywords: HCV, ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir, dasabuvir, safety, sustained virologic response.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОМБИТАСВИРА/ПАРИТАПРЕВИРА/РИТОНАВИРА И ДАСАБУВИРА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ 1В ГЕНОТИПА: REAL WORLD ДАННЫЕ

Живица Д.Г., Царева Е.В., Скороходова Н.О.

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

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира в лечении пациентов с ВГС-инфекцией генотипа 1b в реальной клинической практике. В исследование включены 50 пациентов с ВГС-инфекцией, средний возраст 52 года (40-60), мужчин – 29, 10 (20%) из них имели опыт предыдущего лечения, у 21 (42%) отмечался компенсированный цирроз. Больные получали омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир в течение 12 недель. Пациенты оценивались с учетом клинических и вирусологических данных, устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Спустя 12 недель после лечения у всех пациентов выявлен УВО 96% (95% ДИ: 86,3-99,5%). Наиболее частыми

побочными эффектами являлись утомляемость - 14 (28%) случаев, диарея - 10 (20%) и головная боль - 12 (24%).

В заключение следует отметить, что результаты проведенного исследования из реальной клинической практики в Украине свидетельствуют о высокой эффективности (96% УВО12) и безопасности фиксированной комбинации омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира в лечении пациентов с ВГС-инфекцией 1b генотипа независимо от степени фиброза печени и предшествующего опыта лечения.

რეზიუმე

ომბიტასვირ/პარიტაპრევირ/რიტონავირ-ით და დასაბუვირით 1b გენოტიპის C ჰეპატიტის ვირუსის ინფექციით პაციენტების მკურნალობის ეფექტურობა და უსაფრთხოება

დ. ჟიციცა, ე. ცარიოვა, ნ. სკოროხოლოვა

ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 1b გენოტიპის C ჰეპატიტის ვირუსის ინფექციით პაციენტების ომბიტასვირ/პარიტაპრევირ/რიტონავირ-ით და დასაბუვირით მკურნალობის ეფექტურობის (96% მკპ12) და უსაფრთხოების შესახებ.

ტასვირ/პარიტაპრევირ/რიტონავირ-ით და დასაბუვირით მკურნალობის ეფექტურობის და უსაფრთხოების შესახებ.

კვლევაში ჩართული იყო C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) დაავადებული 40-60 წლამდე 50 პაციენტი, მათ შორის 21 (42%) მამაკაცი და 29 (58%) ქალი, 10 (20%) ადრე ჩატარებული ჰქონდა მკურნალობა, 21 (42%) აღენიშნებოდა კომპენსირებული ციროზი. ყველა ავადმყოფი 12 კვირის განმავლობაში დებულობდა ომბიტასვირ/პარიტაპრევირ/რიტონავირ-ით და დასაბუვირით მკურნალობას. პაციენტების მდგომარეობა ფასდებოდა კლინიკური და ვირუსოლოგიური მანევრებების, არახელსაყრელი მოვლენების განვითარების მიმართ 12 კვირის განმავლობაში მდგრადი ვირუსოლოგიური პასუხის (მკპ12) გათვალისწინებით.

ყველა პაციენტის მკპ12-ს მანევრებელმა შეადგინა 96% (94% სი; 86,3-99,5%). ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენას წარმოადგენდა დაღლილობა - 14 (28%) შემთხვევა, დიარეა - 10 (20%), თავის ტკივილი - 12 (24%).

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა ომბიტასვირ/პარიტაპრევირ/რიტონავირ-ით და დასაბუვირით მკურნალობის ეფექტურობის (96% მკპ12) და უსაფრთხოების შესახებ.

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND COMBINATION OF VITAMIN E AND VITAMIN C IN TREATMENT OF NON-DIABETIC NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

^{1,2}Barbakadze G., ^{1,2}Khachidze T., ¹Sulaberidze G., ²Burnadze K., ¹Jebashvili M.

¹Tbilisi State Medical University, ²Enmedic Clinic, Tbilisi, Georgia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a general term for a range of liver disorders manifest because of the high levels of triglycerides, inflammation, and structural changes like hepatic steatosis. It is also an indicator of metabolic syndrome that forecasts future cardiovascular events [21]. The histological spectrum of nonalcoholic fatty liver diseases (NAFLD) ranges from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis [26]. The prevalence of NAFLD appears to be increasing because of less physical activities, increasing incidence of obesity and changing of dietary habits. In most patients with NASH oxidative stress is considered to be the cause of lipid accumulation in the hepatocytes, hepatic inflammation and fibrosis [9]. Until now optimal treatment of NASH is still under debate. There is no strong confirmation supporting any effective therapeutic agents for reducing inflammation and fibrosis or preventing the progression of NAFLD. However, lifestyle modification, weight reduction and medication that overcome oxidative stress and inflammation may be applicable to slow the disease process [1,9,10,20]. The management of patients with NAFLD consists of treating liver disease as well as the associated metabolic risk factors, such as type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, insulin resistance and hypertension. A variety of drugs and alternative medicine have been tried for treatment of NASH including metformin, UDCA, pioglitazone, vitamin E, omega-3 fatty acids,

antioxidants, antihypertensive drugs and antiobesity drugs without clear evidence of efficacy [4,10,14]. The most questionable of these drugs is UDCA with some studies favoring its use and some studies not. UDCA, a secondary bile acid is a metabolic byproduct of intestinal bacteria, and is approved for non-surgical treatment of primary biliary cholangitis. Studies have investigated UDCA (recommended and high doses) to improve aminotransferases, steatosis in patients with NAFLD and liver histology in patients with NASH [12,17,25]. Results of a large randomized trial showed that UDCA offers no benefit over placebo in patients with NASH [13]. The American Association for the study of liver diseases (AASLD) recommends in non-diabetic adults with biopsy proven NASH the use of vitamin E administered at a daily dose of 800 IU/day, and is considered as first line pharmacotherapy for this patient population [5]. Therefore, the study was carried out to compare the efficacy of ursodeoxycholic acid and vitamin E plus vitamin C in non-diabetic NASH patients. Vitamin E and C therapy has been investigated in NAFLD patients in some studies, which revealed improvements in ALT levels and fibrosis [18,23].

Material and methods. The study enrolled 107 NASH patients (range 25-62 years), diagnosed at Enmedic Clinic, Tbilisi, Georgia. The research covered a period of a year: from May 2017 till May 2018. Figure 1 shows the trial profile. Table 1 summarizes the participants characteristics.

Inclusion criteria were as follows: 25-62 year old male and female, non-diabetic NASH patients diagnosed on fibroscan of liver with elevated ALT and AST levels. Absence of significant alcohol consumption (weekly ethanol consumption of <40g) and ability to provide informed consent.

Exclusion criteria were as follows: patients having history of alcohol consumption (more than 20g/a day), diabetes, presence of any other form of liver disease, positive screening of viral hepatitis B and C, other hepatic diseases including autoimmune hepatitis, Wilson's disease, hemochromatosis and alpha-1 antitrypsin deficiency. Pregnancy, lactation, decompensated cirrhosis, use of drugs such as ursodeoxycholic acid, pioglitazone, rosiglitazone, metformin, pentoxifylline or gemfibrozil. Use of cholesterol lowering drugs (statins or fibrates), severe or morbid obesity (body mass index ≥ 35 kg/m²), refusal to participate in the study, concomitant disease with reduced life expectancy, severe psychiatric condition and drug dependence.

All patients were divided in 3 groups randomly and administered UDCA 15 mg/per kg/day to 35 patients (group A) vitamin E 800mg/day plus vitamin C 500 mg/day to 52 patients (group B) and control group 20 patients. Lifestyle modification was advised to all groups, this included self-monitoring for weight, dietary and physical activity and target 5% weight loss from baseline weight. Dietary modification included low calorie diet prescribed by a dietician, and the exercise included a brisk 30-minute walk 3-4 days a week or 15 days a month. For, those who had difficulty walking aerobic exercise was ad-

vised under the guidance of a trainer for the same duration. All patients were followed up at monthly intervals. At the end of 3, 6 and 12 months each patient was evaluated for clinical history and examination, completed blood count, serum transaminases, serum creatinine, fasting blood sugar levels, serum triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and ultrasound. Fibroscan was carried and the beginning and at the end of treatment at 12 months. Pre and post-treatment biopsy was obtained from 10/107 patients. From the five patients who had second biopsy liver histology, NAFLD activity score (NAS) had improved significantly.

Complete physical examination and anthropometric parameters were obtained including height, weight, complete blood count, serum transaminases, prothrombin time, serum creatinine, fasting and 2-hour postprandial blood sugar level, complete lipid profile, antinuclear antibody, HBsAg, Anti-HCV, HIV, serum ceruloplasmin, serum ferritin, ultrasound, fibroscan and upper gastrointestinal endoscopy. Aspartate aminotransferase to platelet ratio, AST/ALT ratio (AAR), and NAFLD Fibrosis score (NFS) were calculated. Improvement of histological features of NASH (steatosis and fibrosis score) was assessed using Fibroscan in all groups before starting the treatment (baseline) and after 12 months of treatment. The standard fibroscan scoring system to evaluate the changes in histologic features like liver stiffness (fibrosis) and steatosis is defined and shown in Table 2. Fibroscan was done in Enmedic Clinic, Tbilisi under the supervision of hepatologist.

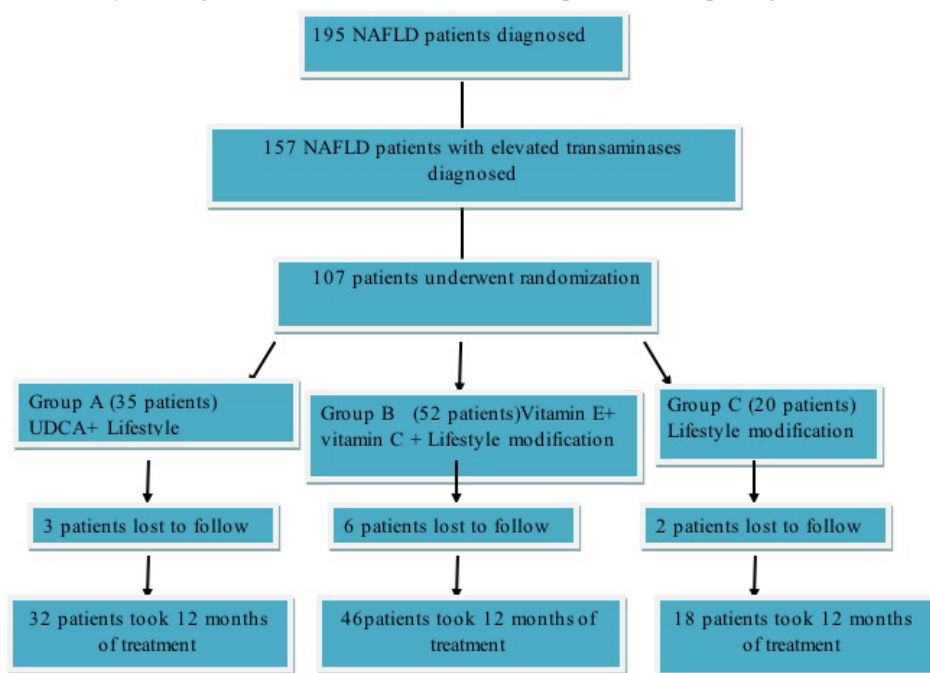


Fig. 1. The trial profile of participants who completed follow up

Table 1. The baseline characteristics of patients

Variable	Group A	Group B	Control group
Weight (kg)	79.5±2.24	80.28±2.21	79.6±2.25
BMI (kg/m ²)	29.35±4.21	29.16±2.66	29.24±2.25
ALT (U/L)	91.9±47.8	101±25.5	105±15.5
AST (U/L)	73±15.5	75±14.2	74±12.2
GGT (U/L)	78.6±75.9	68.1±45.9	75.5±72.9
Triglyceride (mg/dl)	202.3±25.5	219.3±25.7	198.56±25.10
Total Cholesterol (g/dL)	190.7±15	189.71±16.1	190.7±15.3
HDL-cholesterol (g/dL)	41.22±2.47	40.51±2.5	41.31±2.3
LDL-cholesterol (g/dl)	111.77±19.85	109.72±19.1	110.31±18.9
Steatosis score (dB/m)	275±15.2	281±12.6	280±15.2
Fibrosis score (kPa)	7.1±0.5	6.8±0.56	6.9±0.5

All analysis were done using intention-to-treat analysis. Results are expressed as means ± standard deviation. Comparisons between groups were determined with the use of student's t-test. Within each group, pre-post differences between weight, lipid profile, ALT, AST, and between each of the histological criteria were compared using Wilcoxon's rank sum test. For all comparisons, P<0.05 was regarded to be statistically significant.

Results and their discussion. 107 patients (61 males and 46 females) were involved in the study according to exclusion and inclusion criteria. The baseline clinical characteristics of these patients are shown in Table 2.

Table 2. Fibrosis and Steatosis grading reference

E Value (kpa)	Fibrosis stage	Status
0-5.9	F0	No Fibrosis
5.9-7.1	F1	Portal fibrosis with few septa
7.1-8.1	F2	Portal fibrosis with few septa
8.8-10.2	F3	Numerous septa without cirrhosis
11.7-75.0	F4	Cirrhosis
CAP Value dB/m	Steatosis Stage	Status
<215	S0	<10% of hepatocytes
216-252	S1	11-33% of hepatocytes
252-296	S2	34-66% of hepatocytes
>296	S4	67% of hepatocytes

There was no patient with a BMI greater than 35 in our study and no patient had clinical proof of diabetes, cirrhosis or other forms of liver disease. At a baseline, there was no significant difference between three groups with respect to BMI, lipid profile, steatosis, fibrosis, ALT and AST levels. At the end of study, the weight reduction in both groups was almost similar. The mean weight reduction was from 80.28±2.21 kg to 74.2±4.15 kg in group B vs. from 79.5±2.24 kg to 74.6±4.45 kg in group A. Whereas, weight reduction remained almost unchanged in control group (from 79.6±2.25kg to 78.8±2.45kg). After 12 months of treatment, significant improvements were seen in both endpoints from baseline data in group B compared to group A (Table 3). Treatment with vitamin, as compared with UDCA, was associated with a significant reduction of both mean steatosis score (from S2-S3 (CAP: 281±12.6 dB/m) to S0-S1 (CAP: 209±15.3 dB/m) in group B, from S2-S3 (CAP: 275±15.2 dB/m) to S1-S2 (CAP: 213.18±18. dB/m) in group A and fibrosis score from F1-F2 (E: 6.8±0.5 kPa) to F0-F1 (E: 4.1±0.8 kPa) in group B, from F1-F2 (E: 7.1±0.5 kPa) to F1-F2 (E: 6.3±0.6kPa) in group A. In addition, the mean alanine transaminase (ALT) levels significantly decreased from 101±25.5 U/L to 45±24.6 U/L in group B compared to from 91±15.5 U/L to 48±11.7 U/L in group A. The mean Aspartate aminotransferase (AST) levels also decreased from 75.5±14.2 U/L to 46.5±8.45 U/L in group B. from 73.46±15.5 U/L to 55.35±11 U/L in group A. There was significant reduction of triglyceride level in both A and B group however, the reduction was statistically significant in both treatment groups mean triglyceride level reduces from 219.3±25.7 to 171.83±19.2 mg/dl in group B from 202.33±25.5 to 168.6±18.6

mg/dL in group A. LDL-Cholesterol levels decreased from 109.72±19.1 to 101.79±15.3 in group A from 111.77±19.85 to 108.56±15.2. Atherogenic index was remaining stable in both treatment groups. This suggests that combined treatment may also have cardio-protective benefits. Like vitamin E+C group, there was a significant correlation between the normalization of triglyceride levels and the improvement of steatosis in the patients assigned to the UDCA group. While there were no significant changes in control group. The comparison of groups between baseline and after 12 months are shown in Table 3. Decreases in GGT levels were significant in the UDCA treated group, but not significant in the vitamin treated group. There were minor side effects reported in three patients in the UDCA treatment group included epigastric pain, nausea, diarrhea and headache. No side effects were reported in the vitamin-treated group.

UDCA has been shown to have hepatoprotective effects in various liver diseases. Most of its hepatoprotective effects were demonstrated under experimental conditions. Furthermore early clinical studies suggested a potentially beneficial effect in NASH. Between 2007 and 2014, four prospective randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the treatment of NASH with UDCA were conducted and until 2018, twelve randomized, controlled studies investigating the effects of UDCA in patients with NASH have been carried out [6]. Five of the studies using UDCA monotherapy significantly improved liver function. The study, by Lindor KD. [13] compared the impact of 13–15 mg/kg/day of UDCA to a placebo. The studies by Urlich F.H., Leuschner U. [12] and by Ratziu V. [17] evaluated high doses of UDCA at 25–35 mg/kg/day and used liver biopsies and serum liver enzyme levels to evaluate the impact of UDCA. Except of the Ratziu study, none of these studies showed any significant differences in the treatment of NASH with UDCA compared with a placebo. Luchester found that high doses of UDCA (23 to 28mg), does not improve histology and overall liver function in NASH patients when compared to placebo, and thus confirms the results of an earlier study using a lower dose of UDC [12]. In vivo and in vitro studies have demonstrated that vitamin E attenuated NASH via multiple mechanisms, including up-regulation of superoxide dismutase activity and inhibition of genes related to inflammation, fibrosis and hepatocellular necrosis [15,20]. A recent large multicenter study demonstrated that vitamin E supplementation had a significant and positive effect in the improvement of steatosis, lobular inflammation and fibro-

Table 3. The comparison between baseline and after 12 months data of both groups

Variables	Group A		Group B		Control group		P value
	Basal	After 12 months	Basal	After 12 months	Basal	After 12 months	
Weight (kg)	79.5±2.24	74.6±4.45	80.28±2.21	74.2±4.15	79.6±2.25	78.8±2.45	0.427
BMI (kg/m ²)	29.35±4.21	28.5±2.3	29.16±2.66	28.4±2.2	29.24±2.25	29.16±2.25	0.7587
ALT (U/L)	91.9±47.8	48.56±35	101±25.5	45.55±24.6	105±15.5	101.5±15	<0.05
AST (U/L)	73±15.5	55±11	75±14.2	46±8.45	74±12.2	75±12.4	<0.05
GGT (U/L)	78.6±75.9	58.8±31.9	68.1±45.9	56.1±45.9	75.5±72.9	74.7±71.5	0.4657
Triglyceride (mg/dl)	202.3±25.5	168.6±18.6	219.3±25.7	171.3±19.2	198.56±25.10	201.3±25.11	<0.01
Total Cholesterol (g/dL)	190.7±15	179.66±15.8	189.71±16.1	174.2±15.9	190.7±15.3	191.8±15.8	0.4987
HDL-cholesterol (g/dL)	41.22±2.47	48.65±2.84	40.51±2.5	49.27±2.8	41.31±2.3	40.97±2.56	0.2923
LDL-cholesterol (g/dl)	111.77±19.85	108.56±15.2	109.72±19.1	101.79±15.6	110.31±18.9	112.62±19.1	0.4852
Steatosis score (dB/m)	275±15.2	213.18±18.3	281±12.6	209±15.3	280±15.2	2±15.8	<0.001
Fibrosis score (kPa)	7.1±0.5	6.3±0.6	6.8±0.56	4.1±0.8	6.9±0.5	7.1±0.11	<0.001

sis in patients with NASH [7,20]. In the large PIVENS study significant number of patients had improvement in Steatohepatitis following 96 weeks of vitamin E 800 IU daily compared with placebo. (42% vs.19% $p<0.001$) [22]. In addition, vitamin E at daily doses of 800 IU/day is recommended as a first line pharmacotherapy for non-diabetic adults with biopsy- proven NASH by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [5,15].

Our study shows that, treatment with vitamin E and C combination was superior to the treatment with UDCA in reducing steatosis and fibrosis score and in improvement of biochemical parameters in non-diabetic NASH patients. Moreover, treatment with vitamins costs less than UCDA and there are also mild side effects. Our findings suggest that combination therapy using vitamin E plus C may be useful in patients with NASH to reduce liver tissue damage from oxidative stress and slow the process leading to cirrhosis. In future large scale comparative clinical trial is needed with pre- and post-treatment biopsies.

REFERENCES

1. Ahmed M. Nonalcoholic fatty liver disease in 2015. *World journal of hepatology*. 2015; 7(11): 1450-1459.
2. Belge E. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal* 2016; 15: 71.
3. Caldwell SH. Recent advances in the Treatment of NASH. *Gastroenterology and Hepatology the Independent Peer reviewed Journal* 2007; 2(1): 29–31.
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine JE., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison SA., Brunt EM., Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the study of liver diseases. *HEPATOLOGY* 2018; 67(1): 328-357.
5. Chalasani N., Younossi Z., Lavine JE., Diehl AM., Brunt EM., Cusi K., Charlton M., Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;3: 812-826.
6. Chopra S., Lai m., Editor, Lindor K.D., Robson K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. August, 14, 2018 <https://www.uptodate.com/contents>
7. El Hadi H., Vettor R., Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth Antioxidants (Basel). *Antioxidants* Volume7, issue 1. University of Padova, Italy. 2018; 7(1): 12.
8. Ersöz G., Günfiar F., Karasu Z., Akay S., Batur Y., Akarca U.S. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2008; 16(3): 124-128.
9. Hajiani E., Hashemi HJ. Comparison of therapeutic effects of silymarin and vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease: Results of an open-label, prospective, randomized study. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products* 2009;8-14.
10. Hassan K., Bhalla V., Regal M.E., A-kadar H.H. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of growing epidemic. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(34): 12082-12101.
11. Lam, B., Younossi, M.Z. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease // *Therap Adv Gastroenterol*. 2010; 3(2):121–137.
12. Leushner U., Lindenthal B., Herrman G., Arnold JC., Rössle M., Cordes HJ. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 472-479.
13. Lindor KD., Kowldy KV., Heathcote EJ., Harrison M., Jorgensen R., Angulo P., et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39(3): 770-778.
14. Oseini A.M., Sanyal A.J. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // *Liver Int*. 2017; 37(Suppl. 1): 97–103.
15. Parikh P., Ingle M., Patel J., Bhate P., Pandey V. An open-label randomized control study to compare the efficacy of Vitamin E versus ursodeoxycholic acid in nondiabetic and noncirrhotic Indian NAFLD patients. *Saudi Journal of Gastroenterol* 2016; 192–197.
16. Park SH. Pharmacological options for the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Department of Internal Medicine, Hallym University Medical Center, Seoul Korea 2017; 14: 138-146.
17. Ratzu V., de Ledinghen V., Wartelle-Bladou C., Renou C. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011; 1011–1019.
18. Perumpail BJ., Andrew A., John N., Sallam S., Shah ND, Kwong W., Cholankerin G., Kim D., Ahmed A. The role of vitamin E in the treatment of NAFLD. *Stanford University* 24 sep. 2018.
19. Phung N., Pera N., Farrell G., Leclercq I., Hou JY., George J. Pro-oxidant-mediated hepatic fibrosis and effects of antioxidant intervention in murine dietary steatohepatitis. *International Journal of molecular Medicine* 2009; 24(2):171-80.
20. Renfan X., Tao A., Zhang S., Deng Y., Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and experimental medicine* 2015; 3924-3934.
21. Salt W. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review// *Journal of insurance medicine (New York, N.Y.)* 2004; 36(1):27-41.
22. Sanyal AJ, Chalasani N., Kowldy KV, McCullough M., Diehl AM., Bass NM, Neuschwander-Teri BA., Lavine JE., Tonascia, A. Unalp, M.V. Natta, Clark J. Pioglitazone, Vitamin E or Placebo for nonalcoholic steatohepatitis. (PIVENS) *The new England journal of Medicine*. 2010; 362:1675-1685.
23. Velez J.F., Crespo G.A., Restero J. C. Vitamin E treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Rev Col Gastroenterol*. 2014; 29 (4): 391-396.
24. Wiley-Blackwell. A study conducted by researchers at Johann Wolfgang Goethe University in Frankfurt, Germany. High doses of ursodeoxycholic acid ineffective for NASH patients, study suggests.
25. Xiang Z., Cheng Y., Ma K., Ye Y., Zheng L., Yang Y., Li Y., Jin X. The role of Ursodeoxycholic acid in Non- alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2013; 13:140.
26. Zhang, Z. et al. Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress. *Sci. Rep*. 2016; 6: 20848.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND COMBINATION OF VITAMIN E AND VITAMIN C IN TREATMENT OF NON-DIABETIC NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

¹Barbakadze G., ^{1,2}Khachidze T., ¹Sulaberidze G.,
²Burnadze K., ¹Jebashvili M.

¹Tbilisi State Medical University, ²Enmedic Clinic, Tbilisi, Georgia

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a frequent liver disease that can progress to cirrhosis and for which effective ther-

apy is still lacking. Despite an important role of oxidative stress in the pathogenesis of NASH, antioxidant approaches have not been investigated sufficiently. The aim of the study was to compare the efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) versus vitamin E plus vitamin C in non-diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis.

Patients with elevated aminotransferase levels and drinking less than 40 g alcohol/week with NASH diagnosis were randomly assigned to receive either UDCA 15 mg/per kg/day (group A) or vitamin E 800mg/day plus vitamin C 500 mg/day (group B) for 12 months and control group, which did not receive any medical treatment. Lifestyle modification was advised to all groups. The primary study endpoint was improvement in alanine transaminase (ALT) levels, secondary endpoints were improvement in steatosis score and improvement in fibrosis score.

Baseline characteristics were not significantly different between groups. After 12 months treatment with vitamin E plus C, as compared with UDCA, was associated with a significant reduction of mean alanine aminotransferase (ALT) levels. Similarly, there was significant reduction of both mean steatosis score and fibrosis score.

Vitamin E plus C combination is an effective, safe and inexpensive treatment option in patients with NASH and may be useful to reduce damage from oxidative stress and slow the process leading to cirrhosis.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, fatty liver, fibrosis, ursodeoxycholic acid, vitamin E, vitamin C.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ БЕЗ ДИАБЕТА УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ И КОМБИНАЦИЕЙ ВИТАМИНОВ Е И С

^{1,2}Барбакадзе Г.Г., ^{1,2}Хачидзе Т.Г., ¹Сулаберидзе Г.Т.,
²Бурнадзе К.Г., ¹Джебашвили М.И.

¹Тбилисский государственный медицинский университет;
²Клиника “Енмедик”, Тбилиси, Грузия

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является воспалительной инфильтрацией паренхимы печени с наличием очаговых некрозов, часто переходит в цирроз печени. На сегодняшний день не существует этиопатогенного лечения. Несмотря на то, что в патогенезе этой болезни известна роль оксидативного стресса, недостаточно изучено значение антиоксидантов. Целью исследования явилось сравнительное изучение эффективности терапии больных неалкогольным стеатогепатитом урсодехсохолоевой кислотой и комбинацией витаминов Е и С.

Пациенты с НАСГ рандомизованно принимали урсодехсохолоевую кислоту (УДК) 5 мг/кг в день (группа А) или витамины Е (800 мг) и С (500 мг) в комплексе (группа В) в течение 12 месяцев. Все пациенты вели здоровый образ жизни. Результаты оценивали по шкале стеатоза и фиброза печени, об улучшении судили по показателям уровня аланинаминотрансферазы.

Спустя 12 месяцев после лечения комбинацией витаминов Е и С выявлено значительное улучшение уровня АЛТ и показателей шкалы стеатоза и фиброза печени в сравнении с результатами лечения УДК.

Комбинация витаминов Е и С является эффективным, безопасным и недорогим способом лечения больных неалкогольным стеатогепатитом в сравнении с терапией УДК, способствует уменьшению оксидативного стресса и риска развития цирроза печени.

რეზიუმე

ურსოდეოქსიქოლის მკავით ან E და C ვიტამინების კომბინაციით მკურნალობის ეფექტურობის შედარება არაღიაბეტეიან პაციენტებში არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით

^{1,2}გ.ბარბაკაძე, ^{1,2}თ.ხაჩიძე, ¹გ.სულაბერიძე, ²კ.ბურნაძე,
¹მ.ჯებაშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
²კლინიკა “ენმედიკ”, თბილისი, საქართველო

არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტი წარმოადგენს ღვიძლის გავრცელებულ დაავადებას, რომელიც ხშირად პროგრესირებს ციროზში. დღესდღეობით არ არსებობს ამ ნოზოლოგიის აღიარებული მკურნალობა. არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის პათოგენეზში ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვანი როლის მიუხედავად, ანტიოქსიდანტური მიდგომები საკმარისად არ არის გამოკვლეული. კვლევის მიზანს წარმოადგენს ურსოდეოქსიქოლის მკავით ან E და C ვიტამინების კომბინაციით მკურნალობის ეფექტურობის შედარება არაღიაბეტეიან პაციენტებში არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით.

პაციენტები, რომელთაც მომატებული ჰქონდათ ამინოტრანსფერაზების დონე და მოიხმარდნენ 40გ ალკოჰოლზე ნაკლებს კვირაში, არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის დიაგნოზით რანდომულად იყენებდნენ ურსოდეოქსიქოლის მკავით ან E და C ვიტამინების კომბინაციით მკურნალობას. ცხოვრების წესის მოდიფიცირება რეკომენდებული იყო სამივე ჯგუფისთვის.

კვლევის მიზანი იყო ერთის მხრივ ალანინამინოტრანსფერაზის, ღონის, სოლო, მჟორეს მხრივ კი - ღვიძლის სტეატოზის და ფიბროზის მაჩვენებლების გაუმჯობესება. 12 თვის შემდეგ მკურნალობა ვიტამინი E და C კომბინაციით ურსოდეოქსიქოლის მკავითან შედარებით ასოცირებული იყო ალანინამინოტრანსფერაზის დონის მნიშვნელოვან შემცირებასთან და ღვიძლის სტეატოზის და ფიბროზის სკალის მაჩვენებლების მნიშვნელოვან კლებასთან.

ვიტამინი E და C კომბინაცია წარმოადგენს ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადებით პაციენტების ეფექტურ, უსაფრთხო და იაფ მკურნალობის საშუალებას. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ვიტამინებით კომბინაციური თერაპია უზრუნველყოფს ოქსიდაციური სტრესის და ღვიძლის ციროზის განვითარების რისკის შემცირებას.

RESULTS OF CORRECTION OF THE HEPATIC STEATOSIS ON THE BACKGROUND OF HYPERTENSION AND OVERWEIGHT WITH HELP OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPID COMPLEX

Babak O., Bashkirova A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disorder globally. The prevalence is 25% worldwide but is widely distributed in different population and regions. The highest rates are reported from South America (31%) and the Middle East (32%), followed by Asia (27%), the USA (24%) and Europe (23%), whereas NAFLD is less common in Africa (14%) [9]. NAFLD commonly associated with related metabolic diseases, leading to cardiovascular events as its leading cause of death. Individuals with metabolic disorders have a higher risk of developing NAFLD, whilst NAFLD confers an increased risk of developing MS-related disorders [7]. The typical phenotype of a NAFLD patient is primarily an obese or overweight individual. The metabolic disorders include abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance (IR) and further increase the risk of cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD) [2]. The scenario of a higher overall mortality due to cardiovascular events as compared with controls has made it a critical global issue [9].

One of the unfavourable factors contributing to the formation of cardiovascular risk in the NAFLD on the background of hypertension is the low level of high-density lipoproteins (HDL) cholesterol, in the metabolism of which activity of endothelial lipase (EL) plays a leading role. This process is controlled by micro-RNA [5]. EL is identified as a new member of the family of triglycerides and is very similar to lipoprotein lipase and hepatic lipase but it is a more sensitive marker of phospholipid hydrolysis. EL is the only lipase synthesized by endothelial cells. Data from laboratory studies have shown that EL can play a key role in modulating the metabolism of high-density lipoprotein (HDL) and promoting the metabolism of atherogenic apoB-containing lipoproteins [14]. An increase in the plasma concentration of EL is associated with an increase in triglycerides and the concentration of apolipoprotein B in plasma. These facts indicate that EL is one of the key regulatory enzymes of lipid metabolism [12].

The liver plays an important role in the formation of dyslipidaemia and is a target for lipid metabolism disorders, representing one of the pathogenetic stages of the formation of NAFLD, which dictates the search for ways of drug support for hepatocytes. Therefore, drugs that contain essential polyunsaturated fatty acids (PUFAs) can be recommended. The use of essential phospholipids (EPL) as sources of structural elements of cellular membranes is pathogenetically grounded and confirmed by numerous studies. The main active substance is 1,2-dilinoleoyl phosphatidylcholine, the synthesis of which by the human body is impossible. The presence of two essential fatty acids causes the advantage of this special form of phospholipids compared with endogenous [4]. Membrane stabilizing and hepatoprotective action of EPL is achieved by direct embedding of their molecules into the phospholipid structure of damaged hepatic cells, filling defects and restoring the barrier function of the lipid layer. Unsaturated fatty acids of phospholipids contribute to increased activity and fluidity of membranes, activation of phospholipid-dependent enzymes and transport proteins, reduce the density of phospholipid structures, normalize the permeability of membranes, which in turn contributes to the improvement

of the detoxification and excretory potentials of the liver [8]. The main therapeutic effect of phospholipids depends on the content of the preparation of phosphatidylcholine. In addition, being a good emulsifier, phosphatidylcholine increases the bioavailability of the nutrients it introduces reduces the deposition of cholesterol in the liver, contributing to inhibiting of cholesterol acyltransferase by phospholipids. EPLs have antioxidant effects that can slow down collagen synthesis by increasing collagenase activity [4]. Decreased cholesterol levels in the blood and increased excretion of it with bile is associated with EPL's ability to compete with cholesterol absorption in the intestine, to reduce cholesterol in membranes and to improve its solubility in bile in combination with bile acids. The effectiveness of polyunsaturated phosphatidylcholine in patients with fatty liver disease of various genesis is due to its ability to induce hepatocyte triglyceride lipase, contributing to the release of fatty acids into the bloodstream. The specific nature of the EPL allows them to substitute phospholipids of blood lipoproteins or chylomicrons (varies up to 80%), very low and low density lipoprotein (up to 15%), but mainly high-density lipoproteins (80%) and, thus, they are transported with blood and lymph flow [8].

Doses and duration of EPL treatment are individual and depend on clinical and laboratory and instrumental parameters. And in view of the increase in the activity of lipoprotein lipase, which increases intravascular disintegration of chylomicrons and VLDL, improvement of the function of insulin receptors, as well as increased activity of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), take part in the esterification of cholesterol in the composition of HDL, it is pathogenetically justified the use of EPL in NAFLD, especially in combination with metabolic disorders [13]. In a randomized placebo-controlled, double-blind, 6-month study in patients with fatty liver infiltration in combination with type 2 diabetes, an improvement in the histological picture of the liver was observed in 46.7% of cases in patients receiving Essentiale at a dose of 1800 mg/day (2 capsules 3 times a day) [8]. Also, Russia's first large-scale multicenter study of use of Essentiale Forte N LIDER, performed in accordance with current international standards, has shown a high level of satisfaction with clinical effectiveness of therapy and a good safety profile of Essentiale Forte N when used at recommended doses (1800 mg per day) and regimen 2 capsules 3 times a day) up to 12 weeks of admission in the conditions of real practice [1].

The aim of the study was to investigate the effectiveness of essential phospholipids in complex therapy of patients with NAFLD and hypertension and overweight, taking into account the dynamics of results of laboratory and instrumental examinations and blood EL levels.

Material and methods. The work has been performed on the basis of the National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of National Academy of Medical Sciences of Ukraine within the department's research work of the department of internal medicine №1 of Kharkiv National Medical University "Clinical significance of markers of inflammation and metabolic disorders in patients with NAFLD taking into account comorbidity".

The research was approved by the Ethics Commission of the Kharkiv National Medical University and conducted in accor-

dance with the principles of the Helsinki Declaration. All patients signed an informed consent to participate in the study.

52 patients with NAFLD on the background of hypertension and overweight have been examined. The diagnosis of NAFLD was established on the basis of criteria of the American Association for the Study of Liver Diseases [3] and the European Guidelines for Diagnosis and Treatment of NAFLD [10]. Diagnosis of hypertension was established according to the clinical guidelines for hypertension (2013) of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) [10]. The control group consisted of 20 practically healthy individuals. All patients were divided with accordance of age and sex.

The exclusion criteria were: acute and chronic inflammatory processes in the period of exacerbation of any localization; age over 60 and under 45 (excluding the non-informative age for comorbidity of these pathologies [11]; obesity of the third degree and above; diffuse connective tissue diseases; oncological diseases; symptomatic hypertension; viral (HBV-, HCV-, HDV), toxic and medicated hepatitis; alcohol abuse (more than 30g of ethanol or 3.75 alcohol units per day for men and 20 g or 2.5 alcoholic units for women); diabetes mellitus type I; hypertension of III stage and above; anamnesis data for Wilson-Konovalov's disease, idiopathic hemochromatosis and congenital failure of α 1-antitrypsin; coronary heart disease with postinfarction cardiosclerosis; heart failure of stage III; hypothyroidism and hyperthyroidism; refusal of the patient at any stage of the study.

The body mass index (BMI) was calculated for all patients. Measurement of blood pressure (BP) was performed according to the standard of auscultation method (office measurement) using a sphygmomanometer No. 31304500 (Erka, Chemnitz, Germany). The ultrasound of the abdominal cavity was performed by using ultrasound diagnostic systems with Doppler LOGIQ 5 (No. 1822SU6, 2003) and Vivid 3 (No. 6009, 2004).

With the purpose of excluding of an alcoholic genesis of NAFLD all patients underwent questioning for definition of alcohol units by the formula:

Alcohol units = amount (liters) \times alcoholic strength (%) \times 0,789

Alcohol abuse was eliminated by less than 30 g of ethanol or 3.75 alcohol units per day for men (or 14 units per week) and 20 g or 2.5 alcohol units for women (or 8 units per week).

Glucose concentration in venous blood was determined by photometric method using an automatic biochemical analyzer - general purpose photometer "Humalyzer 2000", (metrology No. 18300 - 5397, Germany). To assess long-term carbohydrate metabolism compensation, the concentration of glycated haemoglobin (HbA1c) was determined using the kit "Reagent" (Ukraine) by reaction with thiobarbituric acid. The concentration of insulin was determined by ELISA using the DRG reagent kit (USA).

For the quantitative assessment of the severity of insulin resistance, the mathematical model HOMA-IR was used:

$HOMA-IR = (\text{fasting insulin (U / mL)} \times \text{fasting glucose (mmol / L)}) / 22,5$.

If HOMA-IR was $\geq 2,77$ it was considered as the presence of insulin resistance.

Indicators of lipid profile were investigated by the enzymatic method on the biochemical analyzer "Humaläyzer 2000" (metrology № 18300-53997, Germany) using reagents of the firm "Human" and "Cormay" (Germany).

For the liver steatosis identification, the NAFLD liver fat score was used according to the formula:

$NAFLD \text{ liver fat score} = - 2,89 + 1,18 \times \text{metabolic syndrome (yes=1/no=0)} + 0,45 \times \text{type 2 diabetes (yes=2/no=0)} + 0,15 \times \text{fasting serum Insulin (mU/L)} + 0,04 \times \text{fasting serum AST(U/L)} - 0,94 \times \text{AST/ALT}$.

The concentration of EL serum was determined by ELISA using kits of reagents «Aviscera Bioscience INC» (USA).

Patients were recommended to eat diet meals with reduced simple carbohydrates and fats and were prescribed treatment with essential phospholipids for 6 months at a dose of 2 capsules 3 times a day for 6 months. Correction of hypertension was carried out by clinical guidelines for hypertension (2013) of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) [10]. Complete compliance till the end of the course of treatment was shown by 16 patients from the main group.

In order to monitor the implementation of dietary recommendations, a questionnaire was used in which patients, in which patients were questioned about the use of 15 main «forbidden» foods. The suggested answers included options of frequency of intake of products - every day; several times a week; several times a month; several times a year; never - that had a gradation of points from 4 to 0, respectively. The sum of points was evaluated as: 0-15 - coefficient 0: dietary recommendations were observed almost without breaks; 15-30 - coefficient 1: dietary recommendations were followed by rare breaks; 30-45 - coefficient 2: dietary recommendations were followed by frequent breaks; 45-60 - coefficient 3: dietary recommendations were practically not respected.

Statistical processing of the results of the study was conducted using Microsoft Exel and Statistica 7.0 programs using standard methods of virological statistics.

Results and their discussion. The results of the anthropometric examination and questionnaire before and after treatment are presented in Table 1.

As it can be seen from the data presented, a significant decrease in weight during the observation did not occur. At the same time, systolic and diastolic blood pressure indicators have significantly decreased, reflecting the patient's complacency

Table 1. Dynamics of clinical and laboratory parameters in patients with liver steatosis on the background of hypertension and overweight during dynamic observation and correction

Parameter	Before correction		After correction	
	Mean	SD	Mean	SD
BMI, kg/m ²	28,93	3,99	27,21	3,84
SBP, mm Hg	159,00	19,29	119,00*	8,49
DBP, mm Hg	98,00	10,82	84,06*	7,23
Diet	2,73	0,98	2,00*	0,51
Alcohol units	6,37	2,99	4,50*	2,13

* - The difference in parameters is statistically significant ($p < 0,05$)

Table 2. Dynamics of insulin-sensitivity and expressiveness of fatty liver disease in patients with liver steatosis on the background of hypertension and overweight during dynamic observation and correction

Parameter	Before correction		After correction	
	Mean	SD	Mean	SD
Fasting insulin, mU/l	32,06	14,57	13,58*	4,53
ALT, U/L	45,25	20,93	38,51*	19,94
AST, U/L	35,37	24,86	27,30*	21,01
AST/ALT, U	0,80	0,49	0,78	0,49
NAFLD liver fat score	3,43	3,21	1,00*	1,61

* - The difference in parameters is statistically significant ($p < 0,05$)

Table 3. Dynamics of lipid parameters in patients with liver steatosis on the background of hypertension and overweight during dynamic observation and correction

Parameter	Before correction		After correction	
	Mean	SD	Mean	SD
Cholesterol, mmol/l	6,26	1,46	5,15	1,06
Triglycerides, mmol/l	1,73	0,79	1,48*	0,53
LDL, mmol/l	4,00	1,17	3,09	0,77
HDL, mmol/l	1,16	0,28	1,38	0,27
Endothelial lipase, ng / ml	13,18	3,17	9,47*	2,27

* - The difference in parameters is statistically significant ($p < 0,05$)

with BP control by using antihypertensive measures. Indirectly, this may be a marker of therapeutic compliance at all.

Patients were significantly more compliant to diet and reduced alcohol consumption.

So within 6 months, patients controlled their diet more carefully, consumed the EPL complex regularly and used blood pressure monitoring drugs.

As we hypothesized that essential phospholipids added to dietary treatment may lead to correction of the patient's lipid profile and improvement of liver steatosis, we examined lipid status, insulin concentration, and parameters related to NAFLD (Table 2).

Thus, dietary control of nutrition with the additional use of the complex of essential phospholipids leads to improvement of insulin sensitivity even without weight reduction (Fig. 1).

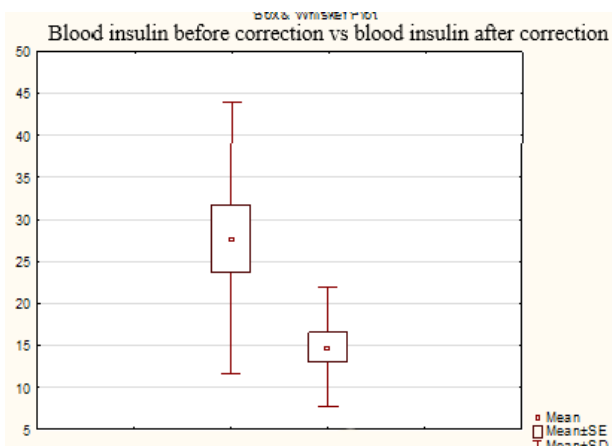


Fig. 1. Dynamics of concentration of fasting insulin in patients with liver steatosis in the background of hypertension and overweight during dynamic observation and correction

In the observed groups, the levels of liver transaminases significantly decreased, but reliable change in their ratios was not

observed. However, the index of liver steatosis, which comprehensively reflects the dynamics of transaminases, insulin resistance, the presence of metabolic syndrome and diabetes, has significantly decreased. Consequently, the severity of NAFLD during the 6-month treatment period has become less severe.

The analysis of lipidogram parameters also showed some improvements in the form of decreasing of total cholesterol level, triglycerides level and increasing the high-density lipoprotein level (Table 3). However, the parameters of the lipidogram did not reach normal values, and HDL did not normalized to the protective level.

Thus, in spite of the positive dynamics, patients are at s are in the group of high metabolic risk according to mean values of assed parameters. So they require special attention especially due to the fact that they suffer from hypertension and in the aggregate of disorders they can be classified as high cardiovascular risk group. On the other hand, the level of EL has significantly decreased (Fig. 2).

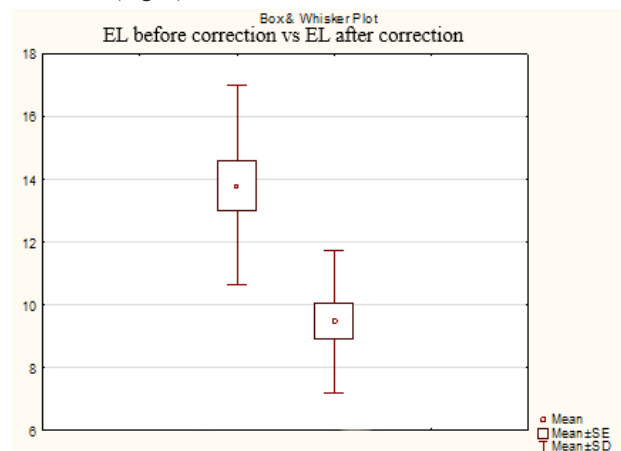


Fig. 2. Dynamics of EL concentration in patients with liver steatosis on the background of hypertension and overweight during dynamic observation and correction

Table 4. Dynamics of the correlation between EL and lipid-carbohydrates parameters, BMI and blood pressure in people with liver steatosis on the background of hypertension and overweight before and after correction

	EL before correction	EL after correction
Fasting insulin, mU/l	-0,08	0,13
Total cholesterol, mmol/l	0,38*	0,11
Triglycerides, mmol/l	0,02	0,57*
HDL, mmol/l	-0,04	-0,62 *
LDL, mmol/l	0,33*	-0,04
SBP	-0,10	-0,06
DBP	-0,21	-0,20
BMI	-0,16	0,14
NAFLD index	-0,06	0,32
Alcohol units	-0,02	0,29
Diet	-0,23	-0,04

* - The difference in parameters is statistically significant ($p < 0,05$)

Table 5. Results of Multiple Regression for liver steatosis in patients with hypertension and overweight after correction

	b*	t(9)	p-value
Intercept		-0,13423	0,896172
Fasting insulin, mU/l	0,975	7,911	0,000024
Triglycerides, mmol/l	0,606	3,518	0,006531
Total cholesterol, mmol/l	-0,445	-2,743	0,022733
HDL, mmol/l	-0,200	-1,552	0,154867
Endothelial lipase, ng/ml	-0,169	-1,130	0,287380

Due to the fact that EL plays a significant role in metabolism of defence HDL and we have observed the dynamics of both parameters, we have studied the dynamics of the correlation between the studied parameters before and after treatment (Table 4).

In patients with hypertension and steatosis of the liver on the background of insulin resistance endothelial lipase played a role of a participant in the metabolism of LDL before correction. Thus, it turns out that after correction, the correlation between the concentrations of endothelial lipase and HDL is restored. Moreover, the dynamics of changes in correlation is significant.

Multiple regression analysis shows a significant correlation between the severity of steatosis and the concentration of insulin, triglycerides and negative correlation with the level of total cholesterol after the correction (MR=0,95; F(5,9)-17,9; P<0,009). It should also be noted that the system consistently excluded anthropometric parameters, dietary regimen and alcohol consumption from the analysis, despite the significant changes in these parameters during treatment. At the same time, as indirect associates (partial correlations) HDL and EL were included to the model (Table 5).

Conclusions. Patients after the treatment have significantly lower blood pressure, but weight loss has not occurred. Reduced levels of total cholesterol, triglycerides, insulin levels, and increased HDL indicate reductions in insulin resistance and the restoration of normal pathogenetic functional relationships between lipid parameters. A decrease in the NAFLD's liver fat score and hepatic transaminases shows a decrease in NAFLD's severity over a 6-month course of treatment.

The increase in the serum endothelial lipase level is associated with the severity of steatosis and can be considered as an independent marker of cardiovascular risk, therefore, the treatment led to a decrease EL levels in blood. And changes in the lipid spectrum that took place had the most evident effect in dynamics of EL levels. Also, the correlation between the concentrations of EL and HDL is restored after correction.

Thus, the complex of essential phospholipids as an additional component for diet of patients with NAFLD on the background of hypertension and overweight showed high effectiveness and may be recommended for this comorbidity.

REFERENCES

1. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Ушакова Т.И. Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2015; 8 (1): 31-38.
2. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases // Gut 2017;66:1138e53.
3. Chalasani, N. , Younossi, Z. , Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K. , Charlton, M. and Sanyal, A. J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. // Hepatology, 55: 2005-2023.
4. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaber MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD // Arab J Gastroenterol. 2015 Sep-Dec;16(3-4):99-104.
5. DiMarco DM, Fernandez ML. The Regulation of Reverse Cholesterol Transport and Cellular Cholesterol Homeostasis by MicroRNAs // Biology (Basel). 2015 Jul 28;4(3):494-511.
6. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // Obesity facts 2016; 9(2): 65-90.
7. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American college

of cardiology/American heart association task force on practice guidelines // Circulation 2014;129:S49e73.

8. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update // Clin Exp Gastroenterol. 2016 May 5;9:105-17.

9. Huang J-F, Pei-Chien Tsai, Ming-Lun Yeh, Chung-Feng Huang, Ching-I. Huang, Meng-Hsuan Hsieh, Chia-Yen Dai, Jeng-Fu Yang, Shinn-Chern Chen, Ming-Lung Yu, Wan-Long Chuang, Wen-Yu Chang. Risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease across body mass index in a community basis // Journal of the Formosan Medical Association. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.03.014>

10. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Galderisi, M. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Blood pressure 2013; 22(4), 193-278.

11. Mathews SE, Kumar RB, Shukla AP. Nonalcoholic steatohepatitis, obesity, and cardiac dysfunction // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25(5): 315-320.

12. Schilcher I, Kern S, Hrzencak A, Eichmann TO, Stojakovic T, Scharnagl H, Duta-Mare M, Kratky D, Marsche G, Frank S. Impact of Endothelial Lipase on Cholesterol Efflux Capacity of Serum and High-density Lipoprotein // Sci Rep. 2017 Oct 2;7(1):12485

13. Shahbazov R, Kanak MA, Takita M, Kunnathodi F, Khan O, Borenstein N, Lawrence MC, Levy MF, Naziruddin B. Essential phospholipids prevent islet damage induced by proinflammatory cytokines and hypoxic conditions // Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32(3): 268-77.

14. Takiguchi S, Ayaori M, Yakushiji E, Nishida T, Nakaya K, Sasaki M, Iizuka M, Uto-Kondo H, Terao Y, Yogo M, Komatsu T, Ogura M, Ikewaki K. Hepatic Overexpression of Endothelial Lipase Lowers High-Density Lipoprotein but Maintains Reverse Cholesterol Transport in Mice: Role of Scavenger Receptor Class B Type I/ATP-Binding Cassette Transporter A1-Dependent Pathways // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 Jul;38(7):1454-1467.

SUMMARY

RESULTS OF CORRECTION OF THE HEPATIC STEATOSIS ON THE BACKGROUND OF HYPERTENSION AND OVERWEIGHT WITH HELP OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPID COMPLEX

Babak O., Bashkirova A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

One of the unfavorable factors contributing to the formation of cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the background of hypertension is the low level of HDL cholesterol, in the metabolism of which the activity of endothelial lipase (EL) plays a leading role. The liver plays an important role in the formation of dyslipidemia and is a target for lipid metabolism disorders, representing one of the pathogenetic stages of NAFLD formation, which dictates the search for ways of drug "support" of hepatocytes.

The aim of the research was to study the effectiveness of essential phospholipids in the complex therapy of patients with NAFLD, hypertension and overweight, taking into account the

dynamics of laboratory and instrumental examinations and EL blood level.

52 patients with NAFLD on the background of hypertension and overweight have been examined. The control group consisted of 20 practically healthy people. All patients were divided with accordance of age and sex.

Dietary nutrition with reduction of simple carbohydrates and fats was recommended for patients and treatment with essential phospholipids for 6 months at a dose of 2 capsules 3 times a day was prescribed. 16 patients of the main group showed complete compliance till the end of the course of treatment. The concentration of EL was determined by the ELISA using the Aviscera Bioscience INC reagents kit (USA).

The complex of essential phospholipids as additional component for diet showed an effective decrease in the severity of hepatic steatosis in combination with the reduction of insulin resistance, as well as the restoration of normal pathogenetic functional links between HDL and endothelial lipase in patients with NAFLD on background of hypertension.

Thus essential phospholipids can be recommended to reduce CVD and comorbidity for all patient's with these diseases, which was mentioned above, despite the range of steatosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, endothelial lipase, essential phospholipids.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСА ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

Бабак О.Я., Башкирова А.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Одним из неблагоприятных факторов, способствующих формированию кардиоваскулярного риска при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на фоне гипертонической болезни (ГБ), является низкий уровень холестерина ЛПВП, в метаболизме которого ведущую роль играет активность эндотелиальной липазы (ЭЛ). Печень выполняет значимую роль в формировании дислипидемии, являясь мишенью для нарушений липидного обмена и патогенетическим этапом формирования НАЖБП, что диктует поиск путей медикаментозной «поддержки» гепатоцитов.

Целью исследования было изучить эффективность эссенциальных фосфолипидов в составе комплексной терапии больных НАЖБП и ГБ с избыточной массой тела с учетом динамики лабораторно-инструментальных методов исследования и уровня ЭЛ крови.

Обследованы больные НАЖБП на фоне ГБ и избыточной массы тела (n=52). Группу контроля составили практически здоровые лица (n=20). Все больные были сопоставимы по полу и возрасту.

Пациентам было рекомендовано диетическое питание с ограничением потребления простых углеводов и жиров, назначено лечение эссенциальными фосфолипидами в течение 6 месяцев в дозе 2 капсулы 3 раза в сутки. Полную комплаентность к концу курса лечения проявили 16 пациентов основной группы. Концентрацию ЭЛ в сы-

воротке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Aviscera Bioscience INC (США).

Дополнительное к диетическому питанию потребление комплекса эссенциальных фосфолипидов у пациентов с НАЖХП на фоне ГБ показало эффективное уменьшение выраженности стеатоза печени в сочетании с редукцией инсулинорезистентности, а также восстановлением нормальных патогенетических функциональных связей между ЛПВП и эндотелиальной липазой.

Таким образом, проведенная терапия эссенциальными фосфолипидами показала высокую эффективность при коморбидности НАЖБП с ГБ и избыточной массой тела и может быть рекомендована с целью уменьшения кардиоваскулярного риска вне зависимости от выраженности стеатоза печени у данной группы пациентов.

რეზიუმე

ღვიძლის სტეატოზის კორექციის შედეგები ესენციური ფოსფოლიპიდების გამოყენებით ჰიპერტონიული დაავადებისა და ჭარბი წონის მქონე პაციენტებში

ო. ბაბაკი, ა. ბაშკიროვა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ესენციური ფოსფოლიპიდების ეფექტურობის შეფასება ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების კომპლექსურ მკურნალობაში ჰიპერტონიული დაავადების და სხეულის ჭარბი წონის ფონზე, ლაბორატორიულ-ინ-

სტრუმენტული კვლევის მონაცემებისა და სისხლში ენდოთელური ლიპაზას დონის გათვალისწინებით.

გამოკვლევაში ჩართული იყო 52 პაციენტი ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადებით, არტერიული ჰიპერტონიით და ჭარბი წონით. საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანით. პაციენტები ჯგუფებში სქესისა და ასაკის მიხედვით განაწილებულნი იყვნენ თანაბრად.

კვლევაში მონაწილეებისთვის რეკომენდებული იყო დიეტური კვება მარტივი ნახშირწყლებისა და ცხიმების მოხმარების შემცირებით, დანიშნული იყო ესენციური ფოსფოლიპიდებით ექვსთვიანი მკურნალობა, დღობით 2 კაფსულა 3-ჯერ დღეში. სრული კომპლექსი მკურნალობის კურსის ბოლოს გამოვლინდა ძირითადი ჯგუფის 16 პაციენტში. ენდოთელური ლიპაზას კონცენტრაცია სისხლის შრატში განისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით კომპანია Aviscera Bioscience INC რეაქტივების გამოყენებით.

ესენციური ფოსფოლიპიდების მიღებამ დიეტურ კვებასთან კომპლექსში ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტებში არტერიული ჰიპერტონიის ფონზე ეფექტურად შეამცირა ღვიძლის სტეატოზის გამოხატვის ხარისხი, ასევე, გამოვლინდა ინსულინრეზისტენტობის რედუქცია, ნორმალური პათოგენეზური ფუნქციური კავშირის აღდგენა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებსა და ენდოთელურ ლიპაზას შორის.

ამრიგად, აღნიშნული დაავადებების მქონე პაციენტებში, ღვიძლის სტეატოზის ხარისხის მიუხედავად, კარდიოვასკულური რისკის და კომორბიდობის შესამცირებლად შესაძლებელია რეკომენდებულ იქნას მკურნალობა ესენციური ფოსფოლიპიდებით.

THE FORECAST OF LETHAL OUTCOME IN CHRONIC LEUKEMIA PATIENTS WITH PNEUMONIA

Pertseva T., Borysova I.

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Many hematological diseases, including chronic leukemia (CL), have a significant improvement of the forecast in the last decades. For example, a complete remission can be achieved in 99% of patients with hairy cell leukemia [2]. Stem cells transplantation allows to improve the results of treatment in 1.5-2 times and provide patients' survival from 50 to 80% [3,4].

However, the main obstacle to modern intensive treatment that provides a long and full remission is infectious complications (IC) [11,12,14]. It is known that patients with oncohematological diseases have IC in almost 70% of cases [12]. Mortality from the IC takes second place after the tumor resistance [16]. The largest contribution to the mortality rate of the IC in patients with oncohematological diseases, especially with CL, makes the pneumonia mortality [13]. Moreover, the course of pneumonia in patients with oncohematological disease characterized by erased clinic and the rapid development of poor outcome [2,6].

According to scientific data, the mortality in such cases is quite high and it's about 28% [5]. The progressive increase in pneumonia poor outcome in patients with leukemia is determined even using modern antibiotic therapy (ABT). The mortality level in the intensive care units reaches 90% [3].

The forecast of pneumonia poor outcome in patients with CL determined by studying mortality predictors define the relevance of this study.

The article was prepared within research work of the Department of Internal Medicine 1 SE "DMA"- "Determination of the clinic features, diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with broncho-pulmonary system diseases" (2014-2018), the state registration number 0114U005305, cipher of IN.27.14.

The aim of the study - to create a mathematical model for forecasting of poor pneumonia outcome in patients with chronic leukemia in order to optimize treatment.

Material and methods. The study was conducted in the hematological center of “City Multidisciplinary Clinical Hospital №4”, Dnipro. A computer database of 323 patients with CL and pneumonia was created to solve the aim of the study. There were 86 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), chronic myeloid leukemia (CML) - 74 patients, myeloma disease (MH) - 57 patients, Valsterma (HV) disease - 37 patients, lymphoma - 26 patients, erythema - 21 patients, idiopathic thrombocytopenic purpura - 14 patients, others - 8 (1.22%) patients in our study. The patients were divided according to the American

Thoracic Society recommendations 2007 [15]: the 1st group consisted of 137 patients with mild and moderate severity of pneumonia, which developed shortly after hospitalization; the 2nd group consisted of 83 patients with mild and moderate severity of pneumonia, which developed at any time, all patients have risk factors; the 3rd group - 48 patients with severe pneumonia, which developed shortly after hospitalization, all patients have risk factors and patients with late pneumonia with severe course. In addition, we identified 4th group - patients with pneumonia poor outcome. This group consisted of 55 patients.

Table 1. The correlation between patient's mortality and clinical, anamnestic, laboratory parameters

Indexes	Spirman's rank correlation coefficients - ρ	t(n-2)	p-value
CD56, %	-0,86	16,37	<0,001
CD56, g/l	-0,86	16,37	<0,001
Leukocytes, *10 ⁹	-0,63	11,12	<0,001
II	-0,62	12,12	<0,001
Erythrocytes, *10 ¹²	-0,61	22,04	<0,001
Lymphocytes, %	-0,58	12,71	<0,001
CD4+, %	-0,56	10,42	<0,001
CD4+, g/l	-0,49	8,07	<0,001
Weakened breath	-0,28	15,72	<0,001
HB, g/l	-0,48	15,44	<0,001
B CD19, g/l	-0,46	7	<0,001
B CD19, %	-0,45	6,63	<0,001
HCT-test sp.	-0,45	6,68	<0,001
FA, units	-0,41	5,95	<0,001
Img G, g/l	-0,34	5,18	<0,001
HCT –test st.	-0,3	4,13	<0,001
Gr+ pathogens	-0,29	8,51	<0,001
Age, years	-0,25	7,21	<0,001
Systolic blood preassure, mm/Hg.	-0,25	7,26	<0,001
Diastolic . blood preassure, mm/Hg	-0,25	7,36	<0,001
CD8+,%	-0,18	2,82	0,01
FN, units	-0,15	1,98	0,05
The number of days in hospital	-0,11	3,03	<0,001
Presence of an abscess	-0,1	2,88	<0,001
Number of ABT days	-0,1	2,89	<0,001
Duration of the main disease, years	-0,09	2,65	0,01
Dry wheezing (presence)	-0,09	2,69	0,01
Pleurisy (presence)	-0,06	1,81	0,07
T CD19+, g/l	-0,05	0,83	0,41
Lymphocytes, g/l	-0,03	0,48	0,63
Stage ABT (presence)	-0,02	0,53	<0,001
CD8+, g/l	0,01	0,17	0,86
Ig M, g/l	0,02	0,26	0,79
DR, %	0,04	0,47	0,64
Lymph nodes defeat (presence)	0,06	1,58	0,12

Number of microorganisms	0,08	2,21	0,03
Ig A, g/l	0,08	1,11	0,27
Crepitus (presence)	0,09	2,53	0,01
Using two types of antibiotics	0,1	2,8	0,01
Reduced percussion sound	0,11	3	<0,001
Liver damage	0,14	4	<0,001
Increase body temperature	0,14	4,06	<0,001
The stage for the Ann Arbor classification for CL	0,16	4,54	<0,001
Spleen damage	0,16	4,74	<0,001
Urea level	0,18	5,04	<0,001
Creatinine	0,19	5,59	<0,001
Respiratory failure (presence)	0,2	5,68	<0,001
ALT	0,22	6,32	<0,001
Using three types of antibiotics	0,23	6,78	<0,001
Sputum (presence)	0,25	7,48	<0,001
AST	0,26	7,69	<0,001
Form of oncohematological disease	0,29	8,52	<0,001
The presence of cough	0,3	8,95	<0,001
Respiration rate, per min.	0,32	9,47	<0,001
Hemoptysis (presence)	0,36	10,88	<0,001
<i>P. aeruginosa</i> (selection)	0,37	11,25	<0,001
The stage of neutropenia	0,37	11,35	<0,001
Gr- flora (presence)	0,38	11,86	<0,001
ESR, mm / h	0,38	11,54	<0,001
Glycemia (presence)	0,43	13,48	<0,001
Neutropenia 3 st.	0,46	14,88	<0,001
Wet wheezing (presence)	0,48	15,47	<0,001
Heart rate, per min.	0,51	16,33	<0,001
T CD19+, %	0,53	9,49	<0,001

Diagnosis of pneumonia and CL form were performed in accordance with generally accepted clinical, laboratory and morpho-immunohistochemical studies [1,2,7-9,17].

General clinical methods included data of anamnesis, including anamnesis of oncohematological disease (form, stage of the disease, its first signs, duration, presence of B-symptoms, enlargement of liver, spleen, lymph nodes (LV), number of chemotherapy courses (CT), which preceded the IC of the broncho-pulmonary system, the presence of concomitant pathology, anamnesis of pneumonia (communiyu aquared pneumonia, nosocomial pneumonia (early, late)); the beginning, the presence of generally accepted clinical signs; data of pneumonia clinical picture and complaints (the presence, number and nature of sputum, the presence, number and type of dyspnea, the time when complaints began, temperature reaction dynamics); data of patient's physical examination, including in dynamics (data of percussion, auscultation); results of laboratory methods of research in dynamics (complete blood count, biochemical blood test); general sputum analysis; chest X-Ray in two projections and / or computed tomography (CT) of the lungs (if necessary in dynamics); to determine the probable pathogens of pneumonia - bacterioscopic and microbiological study of sputum and fluid of broncho-alveolar lavage (BAL); fibrobranchoscopy to

obtain BAL fluid; immuno-enzymes study - to determine the parameters of cellular and humoral immunity.

All quantitative and qualitative (nominal) indices were entered into the electronic database of formalized disease histories like "object-sign" table. These data gradually and statistically processed using descriptive and analytical biostatistics methods implemented in software packages "STATISTICA 6.1" (Stat-SoftInc., Serial No. AGAR909E415822FA); Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG-3KT). Median (Me), as a measure of the central trend, was used to describe the quantitative indices; interquartile scale ((25%, 75%) - 25 and 75 percentiles respectively, Q1 and Q3 - first and third quartiles) to describe the sings variation., The nonparametric dispersion analysis of Kraskele-Wallis and a correlation analysis with the calculation of the Spirman rank correlation coefficients (ρ) were used in statistical analysis of study results. Multiple comparisons were made with Bonferon and Hill. The statistically significant level was $p < 0,05$ (5%) [10].

Results and their discussion. Correlation between mortality and clinical, anamnestic, laboratory parameters shows the existence of probable connection between poor outcome forecast and 42 quantitative and qualitative sings.

Table 2. Odds ratio clinical and laboratory parameters influence on mortality, depending on their threshold predictive value of the studied patients

Indexes (1 – yes, 0 – no)	OR	95% CI	Patients proportion, (%)		p*
			Alive	Dead	
Neutrophils $\leq 1,24 \cdot 10^9/l$	8,10	4,14 - 15,864	9,33 %	45,45 %	<0,001
Pulse >92 per min.	26,94	12,96 - 55,98	7,09 %	67,27 %	<0,001
Leukocytes $\leq 3,7 \cdot 10^9/l$	57,09	3,0 - 1087,35	18,03 %	100,0 %	<0,001
Lymphocytes $\leq 18,9 \%$	40,22	10,61 - 152,41	7,48 %	76,47 %	<0,001
B CD19 $\leq 0,315 \text{ g/l}$	36,64	1,95 - 686,67	25,81 %	100,0 %	0,001
T CD19 >56,3 %	40,33	2,27 - 717,45	31,82 %	100,0 %	<0,001
CD4 $\leq 18,13 \%$	145,00	12,69 - 1657,12	3,33 %	83,33 %	<0,001
CD4 $\leq 0,61 \text{ g/l}$	41,25	4,27 - 398,87	10,81 %	83,33 %	<0,001
CD4/CD8 $\leq 1,05$	58,70	3,15 - 1094,33	17,78 %	100,0 %	<0,001
HB $\leq 89 \text{ g/l}$	11,91	5,91 - 23,98	23,13 %	78,18 %	<0,001
Erythrocyte $\leq 2,5 \cdot 10^{12}/l$	18,73	8,41 - 41,70	23,88 %	85,45 %	<0,001
ESR >27 mm/h	6,41	3,17 - 12,97	38,43 %	80,0 %	<0,001
Platelets $\leq 80 \cdot 10^9/l$	6,57	3,53 - 12,23	19,78 %	61,82 %	<0,001
Ig G $\leq 8,21$	132,00	123,69 - 167,42	3,33 %	78,66 %	<0,001

* - divergences according Pearson's χ^2 criterion

Table 3. Forecast of pneumonia poor outcome in patients CL according to logistic regression analysis

Prognostic Variables	Regression coefficient β	Standard error of coefficient β	Wald's χ^2	Wald's p-value χ^2
Free member of the equation	-0,073			
Leukocytes (x_1)	-0,994	0,463	4,602	0,032
P. aeruginosa (x_2)	4,842	1,981	5,971	0,015
Logistic equation	$y = \exp(-0,073 - 0,994 \cdot x_1 + 4,842 \cdot x_2) / [1 + \exp(-0,073 - 0,994 \cdot x_1 + 4,842 \cdot x_2)]$			
Xi- square	$\chi^2 = 29,70$ (p<0,001)			
Percentage of concordance	98,51 %			
Hosmer-Lemeshov Test	3,992 (p=0,7807)			
Forecasting operating characteristics according to ROC analysis				
Sensitivity, %	83,33			
Specificity, %	100,00			
AUC	0,968			
95 % CI AUC	0,892 - 0,996			
p	p<0,001			
Qualitative assessment of the model	excellent			

The indicators with statistically significant, average and high correlation coefficients ($0.29 < p < 1.0$) were selected for a more detailed analysis of which factors affect on poor outcome. The next step was - to analyze the effect of quantitative and nominal indicators on the mortality of patients with pneumonia and CL using a simple logistic regression analysis. Cutoff points were identified using the ROC analysis - the critical values of the clinical and laboratory results, which achieved the maximum predictive value of the indicator to predict the probability of pneumonia poor outcome [18].

Leukocytes, lymphocytes, neutrophils, platelets, erythrocytes, hemoglobin, B (CD19+) (G/L), CD4+ (%), immunoregulatory index (CD4+/CD8+) and IgG (g/l) showed the most prognostic

ability to predict pneumonia lethal outcome in patients with CL.

The relationship between the signs “died” or “survived” analyzed using a logistic regression model with a step-by-step algorithm predictors inclusion [13,14]. The logistic equation used as the basis for developing the prediction model: $y = \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n) / [1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n)]$ (1), where: y - the result (in our study - the prediction of pneumonia poor outcome (PPO)); b_0 - the free part of the regression equation; $b_1 - b_n$ - regression coefficients; $x_1 - x_n$ - predictor variables.

If the calculated probability of pneumonia poor outcome will be less than 0.5, we can assume that the event will not occur (the patient will not die); if probability more than 0.5 – the poor outcome of pneumonia is reliable.

We received the logistic regression equation parameters represented as a result of a step-by-step inclusion of independent variables. It's presented in tab. 3 (only meaningful factors are included in the table). For quantitative predictors, the index entered in the equation in units values, for binary 1 – factor is presented, 0 - is not.

We calculated the regression coefficient β during logistic regression analysis, its error, and χ^2 Wald statistics. Coefficient β describes the change of the mortality risk due to risk factor change for the one unit. We estimated the predictive precision of the logistic regression equation using the Hi-square (χ^2); percentage of concordant - the proportion of correctly reclassified observations (the closer this figure to 100%, the higher model quality); Hosmer-Lemeshov's consent test and ROC-analysis. The evaluation of logistic regression equations using Xi-square (χ^2) showed their precision, it was determined the statistically significant level χ^2 ($p < 0,001$). The proportion of correct prediction for patients with CL membership of a particular group (survivor, died) was 83.33%. This concordance indicator shows a high degree of consistency in the real distribution of mortalities and distribution based on the logistic regression equation. Overall consensus actual and estimated data based on Hosmer-Lemeshov test showed significant match, because $p > 0,05$ was for all equations. That allows us to take zero hypothesis regarding the consistency of the theoretical and actual results of the disease.

According to the ROC curve's shape and the area under it (AUC), we estimated the predictive precision of logistic regression equations. The area under the ROC curve shows the dependence between the numbers of correctly and incorrectly classified pneumonia poor outcome cases. The closer curve to the upper left corner and the bigger the area under the curve, the better its discriminatory power. When the AUC is 0,9 - 1, the model's quality is considered "excellent"; 0,8 - 0,9 - "very good"; 0,7 - 0,8 - "good"; 0,6 - 0,7 - "average"; 0,5 - 0,6 - "unsatisfactory"; the value less than 0.5 indicates the model's unsuitable [17].

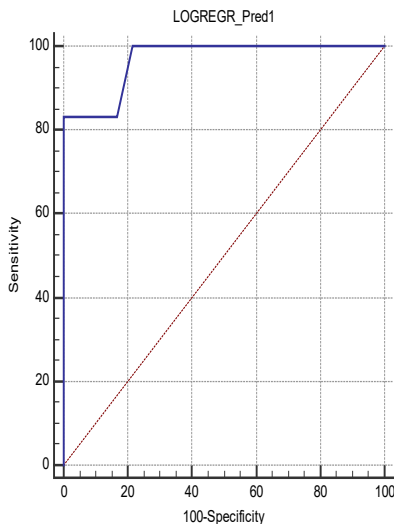


Fig. 1. Operational characteristics of the forecasting pneumonia poor outcome logistic regression model in patients with CL according to ROC analysis

Thus, it is determined that the proposed prognostic model - the logistic regression equation has excellent operational characteristics - sensitivity 83.33%, specificity 100.0%, area under the ROC curve - 0.968 ($p < 0,001$) (Table 3, Fig. 1).

Consequently, the constructed logistic models were accept-

able relying on the criterion χ^2 ; the percentage of concordation, the Hosmer-Lemeshov test and the ROC-analysis. The predicted values (y) in regression models will be always in ranges from 0 (survived) to 1 (died), regardless of regression coefficients or x-values. When calculated probability is less than 0,5, we can suppose that event will not occur (the patient will not die); otherwise (probability more than 0,5) – the pneumonia poor outcome will be.

We propose a detailed scale for predicting the pneumonia poor outcome (PPO) in patients with CL based on all of the above calculations:

- up to 0,16 - very low probability of PPO ($P < 5,06\%$);
- 0,17 - 0,36 - low probability of PPO ($5,06\% \leq R < 25,10\%$);
- 0,37 - 0,48 - average probability of PPO ($25,10\% \leq R < 50,24\%$);
- 0,49 - 0,72 - high probability of PPO ($50,24\% \leq R \leq 90,16\%$);
- higher than 0.72 - very high probability of PPO ($P > 90,16\%$).

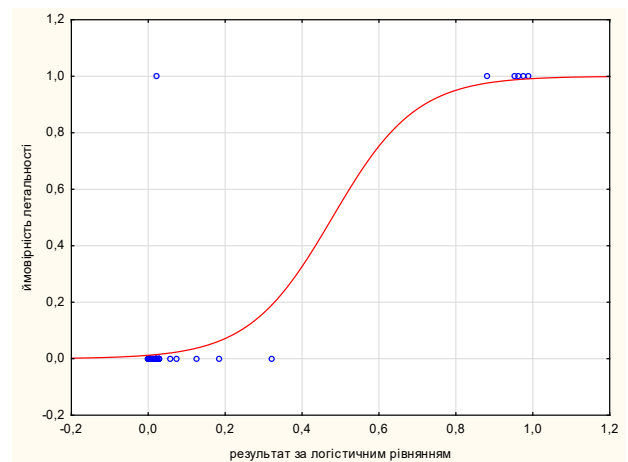


Fig. 2. Dependence on calculated logistic equation result the probability of pneumonia poor outcome in patient with chronic leukemia

Using in clinical practice the obtained equation will allow to predict the pneumonia poor outcome in patient with chronic leukemia with a small number of parameters that are available today in clinics with hematological profile. Determination the probability of PPO in patients with CH has a fundamental value for timely choice the treatment tactics, for choice or modification ABT during the program chemotherapy. The American Society of Clinical Oncology (ASCO) has shown that using of expensive drugs is economically justified only in severe infections. Thus, the treatment of patients with a minimum risk of PPO can be in outpatient settings using antibiotic monotherapy. In this case, using the predicting of PPO in patients with CL is also a way to reduce the treatment cost and determine the place of treatment. We have developed a PPO scale that will allow us to determine the treatment location and timely optimize the treatment program. When the value from the equation is equal to:

- less than 0,36 - low probability of PPO - it is possible to treat pneumonia in outpatient settings or in a therapy, hematologist consultation is necessary;
- 0,37 - 0,48 – average probability of PPO - treatment in therapy, hematologist consultation in dynamics of treatment;
- 0,49 - 0,72 - high probability of PPO - treatment in a hematological hospital, determination of immunity parameters in dynamics, consideration necessity of ABT modification;
- more than 0,72 - very high probability of PPO - treatment in the department of intensive care, optimization of ABT.

Conclusions.

1. Results of our study prove that the forecast of pneumonia poor outcome in patients with chronic leukemia is associated with: leukocytes, lymphocytes, neutrophils, platelets, erythrocytes, hemoglobin and immunity: B (CD19+) (G/L), T (CD4+) (%), immunoregulatory index (CD4+/CD8+) and IgG (g/l).

2. Mathematical modeling is a modern, necessary instrument in medical practice. A mathematical model for predicting the pneumonia poor outcome in patients with chronic leukemia was created in our study: $PPO = \exp(-0.073 - 0.994 * (\text{leukocytes}) + 4.842 * (P. \text{aeruginosa})) / [1 + \exp(-0.073 - 0.994 * (\text{leukocytes}) + 4.842 * (R. \text{aeruginosa}))]$.

3. Using in clinical practice the proposed mathematical model of prediction pneumonia poor outcome in patients with chronic leukemia will allow determining the treatment place and timely optimizing the treatment program.

The authors confirm the absence of conflict of interest. Authors thank Kryachkova L., MD. for the help in statistical calculations

REFERENCES

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію. Видання офіційне. Київ: Нац. академія мед. наук України; 2016. 107 с.
2. Борисова І.С. Пневмонії в гематології: особливості клінічного перебігу // Міжвідомчий збірник «Гематологія і переливання крові», 2012; 36:42 – 49.
3. Галстян Г.М., Макарова П.М., Кузьміна Л.А., Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Покровская О., и др. Успешная трансплантация аллогенного костного мозга у больных с тяжелым грамотрицательным сепсисом и септическим шоком. Клиническая онкогематология // Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014;7(2):122–130.
4. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Справочник // «МЕДпресс-информ». - Москва. - 2004.- с. 356.
5. Иванова Л.Ф., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Дурнов Л.А. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у онкологических больных // Инфекции и антимикробная терапия. 2001;3 (4):109–111.
6. Ісакова Л.М., Лисенко Д.А. Якість життя та особливості клінічного перебігу пневмонії у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання // Укр. пульмонолог. журнал. 2007;2:78-79.
7. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 р. № 711 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному мієлоїдному лейкозі».
8. Наказ МОЗ України від 12.05.2016 №439 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз».
9. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) //Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» від 19.03.2007 р. № 128, – К.: Велес, 2007. С. 105 –146.
10. Петри А. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. 3-е издание / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. - 216 с.

11. Heinz W. J., Buchheidt D., Christopheit M. et all. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) // Annals of Hematology. 2017;96:1775–1792.

12. Infections of Immunosuppressed and Immunocompromised Patient. Evidence - Based Critical Care. United States. Ann Arbor: University of Michigan; 2017. p. 461–490.

13. Justin L. Wong., Scott E. Evans Bacterial Pneumonia in Patients with Cancer. Clinics In Chest Medicine. 2017; 38:263–277.

14. Klustersky J Naurois, J Rolston, K Rapoport, B Maschmeyer G, Aapro, M Management of Febrile Neutropenia // ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2016: 11–118.

15. Mandell L.A. et al. Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community – acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. 2007;44:27 – 72.

16. Maschmeyer, G. Böhme A., Buchheidt D. Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie // Chemotherapeutische Journal. 2004;13:134 – 141.

17. Simon A., Christer L, Anders L. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines. Journal Infectious Diseases. 2017;5:247–272.

18. Šimundić A-M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions //EJIFCC. 2009;19(4):203 – 211.

SUMMARY

THE FORECAST OF LETHAL OUTCOME IN CHRONIC LEUKEMIA PATIENTS WITH PNEUMONIA

Pertseva T., Borysova I.

State Establishment “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Ukraine

The aim of the study - to create a mathematical model for forecasting of poor pneumonia outcome in patients with chronic leukemia in order to optimize treatment.

Study included 323 patients with pneumonia and chronic leukemia. All indicators obtained in the study were entered into electronic database of formalized medical histories like a table “object-feature”. These results were subjected to stepwise multidimensional statistical processing using non-parametric dispersion analysis by Kruskal-Wallis, correlation analysis with Spearman’s rank correlation coefficient, and ROC - analysis. The statistically significant level was $p < 0,05$ (5%).

We determined that the forecast of pneumonia poor outcome in patients with chronic leukemia is associated with: leukocytes, lymphocytes, neutrophils, platelets, erythrocytes, hemoglobin and immunity: B (CD19+) (G/L), T (CD4+) (%), immunoregulatory index (CD4+/CD8+) and IgG (g/l). A mathematical model for predicting the pneumonia poor outcome in patients with chronic leukemia was created in our study: $PPO = \exp(-0.073 - 0.994 * (\text{leukocytes}) + 4.842 * (P. \text{aeruginosa})) / [1 + \exp(-0.073 - 0.994 * (\text{leukocytes}) + 4.842 * (R. \text{aeruginosa}))]$.

Using in clinical practice the proposed mathematical model of prediction pneumonia poor outcome in patients with chronic leukemia will allow determining the treatment place and timely optimizing the treatment program.

Keywords: forecast, pneumonia, chronic leukemia, poor outcome, mathematical model.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЛЕЙКОЗОВ

Перцева Т.А., Борисова И.С.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», Украина

Цель исследования - создание математической модели прогноза летального исхода пневмонии у больных на фоне хронических лейкозов для определения и своевременной оптимизации лечения.

Исследовано 323 больных с пневмониями, которые развились на фоне хронических лейкозов. Все показатели, полученные в результате исследования, внесены в электронную базу данных формализованных историй болезней в виде таблицы «объект-признак», которую подвергали поэтапной многоплановой статистической обработке методами непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, Рос-анализа. Статистически достоверным считалось значение уровня значимости $p < 0,05$ (5%).

Выявлено, что с летальным исходом больных различными формами пневмонии, которые развились на фоне хронических лейкозов ассоциированы показатели лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина и показатели иммунитета (B(CD19+), T (CD4+), (CD4+/CD8+), IgG). В результате проведенного исследования создана математическая модель прогноза возникновения летального исхода пневмонии у больных на фоне хронических лейкозов: ПЛИ = $\exp(-0,073-0,994*(лейкоциты) + 4,842 * (P. Aerginosa)) / [1 + \exp(-0,073-0,994 * (лейкоциты) + 4,842 * (P. aerginosa))]$.

Использование в клинической практике разработанной математической модели позволит определить место лечения больных пневмонией в сочетании с хроническим лейкозом, что позволит своевременно оптимизировать программу лечения.

რეზიუმე

ლეტალური გამოსავლის პროგნოზი პნევმონიის დროს ქრონიკული ლეიკოზის ფონზე

ტ.პერცევა, ი.ბორისოვა

დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლეტალური გამოსავლის პროგნოზის მათემატიკური მოდელის შექმნა პნევმონიის დროს ქრონიკული ლეიკოზის ფონზე მკურნალობის ადგილის განსაზღვრისა და მკურნალობის დროული ოპტიმიზებისათვის.

გამოკვეულია 323 ავადმყოფი პნევმონიით, რომელიც განვითარდა ქრონიკული ლეიკოზების ფონზე. კვლევის შედეგად მიღებული ყველა მაჩვენებელი შეტანილი იყო ფორმალისებული ისტორიების მონაცემთა ელექტრონულ ბაზაში ცხრილის “ობიექტი-ნიშანი” სახით, რომელიც შემდგომ დაექვემდებარა ეტაპობრივ მრავალმხრივ სტატისტიკურ დამუშავებას კრასკელ-უოლისის არაპარამეტრული დისპერსიული ანალიზის მეთოდებით, კორელაციურ ანალიზს სპირმანის რანგული კორელაციის კოეფიციენტის გამოთვლით, როს-ანალიზს. სტატისტიკურად სარწმუნოდ ითვლებოდა მნიშვნელობის დონე $p < 0,05$ (5%).

დადგენილია, რომ პნევმონიის დროს პაციენტებში ქრონიკული ლეიკოზების ფონზე ლეტალურ გამოსავალთან ასოცირებულია ლეიკოციტების, ლიმფოციტების, ნეიტროფილების, თრომბოციტების, ერითროციტების, ჰემოგლობინის და იმუნიტეტის (B(CD19+), T (CD4+), (CD4+/CD8+), IgG) მაჩვენებლები. კვლევის შედეგების საფუძველზე შემუშავებულია ლეტალური გამოსავლის პროგნოზის მათემატიკური მოდელი პნევმონიის დროს ქრონიკული ლეიკოზების ფონზე: ლეტალური გამოსავლის მაჩვენებელი = $\exp(-0,073-0,994*(ლეიკოციტები) + 4,842 * (P. Aerginosa)) / [1 + \exp(-0,073-0,994*(ლეიკოციტები) + 4,842 * (P. aerginosa))]$. შემუშავებული მათემატიკური მოდელის კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენება შესაძლებელს გახდის, განისაზღვროს ლეიკოზების ფონზე პნევმონიის მქონე პაციენტების მკურნალობის ადგილი და დროულად ოპტიმიზდეს მკურნალობის პროგრამა.

ASSOCIATION BETWEEN URTICARIA AND INFECTIONS (REVIEW)

Gotua M., Kulumbegov B., Chanturidze N., Devidze M., Lomidze N., Rukhadze M.

Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

Urticaria is a common disease with 20% of prevalence and marked effects on quality of life. Urticarial lesions are intensely pruritic, circumscribed, raised, erythematous plaques, often with central pallor. Morphology and size can vary. Uncomplicated urticarial lesions are pruritic cutaneous plaques that develop over minutes to hours and resolve in 24 hours without residual markings [1]. Urticaria is sometimes accompanied by angioedema,

which is swelling deeper in the skin. Angioedema accompanies urticaria in approximately 40% of patients, another 40% have hives alone, and about 20% have angioedema but not urticaria. A presumptive trigger, such as common viral and bacterial infections, medications, food ingestion, or insect sting, can sometimes be identified for new-onset urticaria, although no specific cause is found in many cases, particularly when the condition

persists for weeks or months [2,36]. More than 2/3 of cases of new-onset urticaria prove to be self-limited (acute), while 1/3 of cases of new-onset urticaria will prove persistent and that if they continue to have ongoing symptoms after several weeks, they should seek re-evaluation in a primary care setting. Patients with difficult-to-control symptoms may also be referred to as a dermatology or allergy specialist, gastroenterologist, infectious disease specialist, rheumatologist, etc. [3,4]. Urticaria is considered chronic (CU) when it is recurrent, with signs and symptoms recurring most days of the week, for six weeks or longer. Urticaria may be the presenting feature of another systemic disorder, such as urticarial vasculitis, mastocytosis or systemic lupus erythematosus. Urticarial vasculitis should be suspected when individual lesions are painful, long-lasting (longer than 24 to 36 hours), purpuric or ecchymotic or leave residual ecchymosis or hyperpigmentation upon resolution [3,20,21]. Urticaria and vasculitis should be suspected as well in patients with urticaria accompanied by fever, arthralgias, arthritis, weight changes, bone pain or lymphadenopathy. Urticarial vasculitis may be a cutaneous or systemic disease and it may occur in the setting of another rheumatologic disorder or rarely a malignancy [4,22,23].

Urticaria and infections/parasitosis. Triggering of urticaria by infections has been discussed for many years but the exact role and pathogenesis of mast cell activation by infectious processes is still unclear. In spontaneous acute urticaria, there is a causal relationship to infections and all CU must have started as acute, while remission of annoying spontaneous chronic urticaria has been reported after successful treatment of persistent infections [2,5,6].

A wide range, 0-75.4%, of the prevalence of parasitic infection has been reported with CU. Moreover, urticaria may be detected in patients with parasitosis. Numerous nematode infections have been associated with urticaria and/or angioedema: *Anisakis simplex*, *Ascaris* species (spp.), *Dirofilaria* spp., *Enterobius vermicularis*, *Gnathostoma* spp., *Loa loa*, *Mansonella streptocerca*; *Necator americanus*, *Onchocerca volvulus*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara* spp., *Trichinella* spp., and *Wuchereria bancrofti*. The pathogenesis of urticaria in these infections generally remains unexplained. In some cases, skin manifestations were caused by the presence of the worm in the skin (*Filaria*, *Gnathostoma*); in other cases, such as *Anisakis simplex* and *Strongyloides stercoralis* infections, there was a clear immunoglobulin E-mediated mechanism that led to allergic reactions, and infection and allergy coexisted; for other nematodes, the association was anecdotal and only a few cases were reported [5].

In certain studies the direct relationship between chronic urticaria and *Helicobacter pylori*, hepatitis C virus, and *Toxocara canis* infections have been postulated [4].

In EAACI/GA2LEN/EDF/WAO position paper for Guideline of urticaria [7] have been indicated following underlying causes: *H. pylori*, Streptococci, Staphylococci, *Versinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumonia*, Hepatitis virus, Norovirus, Parvovirus B19, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* spp., *Blastocystis* spp. It is noted as well, that the frequency and relevance of infectious diseases vary considerably between different patient groups and different geographical regions. The relevance of *H. pylori*, dental or ear, nose and throat infections also appears to vary between patient groups [8-17].

Urticaria and viral infections. Some data are indicating that viral infection as a potential trigger and sometimes as the main etiologic agent is causing acute or chronic urticaria. It is also shown that in these cases, urticarial manifestation cleared up after either healing or controlling of the infection. The association

between urticaria and virus infections has rarely been reported in the literature. The lack of reported cases is probably due to the difficulty in establishing a cause-and-effect relationship. It is not possible to challenge the patient with an etiologic agent [18].

Imbalzano E et al. 2018 reported cases of patients affected either by acute or chronic urticaria with a concurrent virus infection. Previous other causes of urticaria had to be excluded. Herpesviridae infections and urticaria were the most frequently reported associations in children. However, hepatitis virus infections would appear to be the most-frequent cause of urticaria in adults [19].

Urticaria is a mast cell-driven disease. Histamine and other mediators, such as platelet-activating factor (PAF) and cytokines released from activated skin mast cells, resulting in sensory nerve activation, vasodilatation and plasma extravasation as well as cell recruitment to urticarial lesions [7,20,21].

The presence or absence of pruritus is a helpful clinical feature that can be used to narrow the differential. Nonpruritic conditions that may resemble acute urticaria include viral exanthems. Viral exanthems are common in children and can occur with many different infections, including erythema infectiosum (fifth disease), Epstein-Barr virus, enteroviruses and measles. However, viral exanthems are generally not pruritic and usually consist of erythematous maculopapular eruptions that persist for days. Fever is often present. The macules are relatively fixed compared with urticarial lesions, which continually change, with new lesions appearing as older lesions resolve [22,23].

Urticaria and viral hepatitis. Acute urticaria is commonly observed in the prodromic stage of hepatitis A and B infection as well as in hepatitis C infection. Urticaria is considered one of the pre-icteric symptoms of viral hepatitis and is related to immune-complex deposits; subsequently, it may be associated with arthritis and headache (Caroli's triad). The absence of a specific presentation of acute urticaria in patients with viral hepatitis is not surprising because many other viral infections can induce similar cutaneous symptoms. Hepatitis B or C can occasionally induce urticarial vasculitis, but this is probably related more to vasculitis than to true urticaria [24].

Following infection with the hepatitis C virus (HCV), chronic infection typically occurs, with approximately 50 to 85% of cases developing chronic hepatitis. However, chronic HCV infection is usually slowly progressive and may not result in clinically apparent liver disease in many patients. Approximately 5 to 30 % of chronically infected individuals develop cirrhosis over a 20- to 30-year period of time. In the United States, chronic HCV is the most common cause of chronic liver disease and the most frequent indication for liver transplantation [25].

In the last decades, many studies have demonstrated that infection with the hepatitis C virus is involved in the pathogenesis of most mixed cryoglobulinemia vasculitis [26-28].

Chronic viral infections including those by hepatitis B and C viruses have been reported to be comorbidities of chronic spontaneous urticaria (CSU). Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, and Maurer M in 2018 performed the first comprehensive review of the peer-reviewed literature (PubMed, Web of Science and Google Scholar) on the prevalence of CHB and CHC in patients with CSU and vice versa. The prevalence of CHB and CHC in CSU does not appear to be increased. Less than 5% and 2% of patients with CSU have markers of CHB and CHC, respectively, according to most of the 32 studies reviewed. Urticarial rash including CSU occurs in $\leq 3\%$ of patients with CHC as reported by most of 20 studies analyzed. Very few patients have been assessed for the effects of antiviral hepatitis treatment

on their CSU, and two but not all reportedly showed improvement. Authors are suggesting that routine screening for these infections in patients with CSU is not relevant or cost-effective and should not be performed unless liver function tests are abnormal, risk factors or symptoms of viral hepatitis are present, or urticarial vasculitis is suspected [29].

In contrast to chronic inducible urticaria, CSU is often reported to be associated with a variety of inflammatory or infectious diseases. This is regarded as significant in some instances, but some studies show conflicting results and have some methodological weaknesses.

CSU, formerly also known as chronic idiopathic urticaria and chronic urticaria (CU), is more common than previously thought. At any time, 0.5–1% of the population suffers from the disease (point prevalence). Although all age groups can be affected, the peak incidence is seen between 20 and 40 years of age. The duration of the disease is generally 1–5 years, but is likely to be longer in more severe cases, with concurrent angioedema, in combination with chronic inducible urticaria (cold urticaria, symptomatic dermographism, delayed-pressure urticaria, or cholinergic urticaria) or with a positive autologous serum skin test (autoreactivity) [30].

Urticaria is a common disease with marked effects on quality of life [30]. The burden of CU for patients, their family and friends, the healthcare system and society is substantial [31,32,33].

The country of Georgia has a high prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection, associated with exposures to HCV in health care settings with inadequate infection control and unsafe injections among persons who inject drugs [34].

Results from a serosurvey conducted in Georgia in 2015 among adults found an estimated HCV infection prevalence (i.e., tested HCV-antibody positive) of 7.7% (5.4% tested positive for active infection by PCR) [33]. On April 28, 2015 with strong stakeholder support, including partnership and technical assistance from CDC, and commitment from Gilead Sciences to donate direct-acting antiviral HCV medications (DAAs), Georgia embarked on the world's first HCV elimination program on April 28, 2015 to eliminate HCV infection, subsequently defined as achieving a 90% reduction in prevalence by 2020 [35]. At this regard Georgia, represents a good example for scientific research of the influence of a HCV on peculiarities of manifestation of acute and chronic urticaria, as well as urticarial vasculitis in the different patient groups properly diagnosed with contemporary diagnostic tools as having hepatitis C before and after treatment with direct-acting antiviral HCV medications (DAAs).

Conclusion. Data obtained indicate that infection, as a potential trigger and sometimes as the main etiologic agent is associated with acute, chronic or sometimes urticarial vasculitis. However, prospective studies and well-structured research is needed to better understand the role of infection in the pathogenesis of urticaria and its relative prevalence. More research is needed to make definitive recommendations regarding the role of infections and their management in patients with urticaria and urticarial vasculitis.

The routine screening of parasitic, bacterial or viral infections in CU is not recommended, however, testing a patient with urticaria for certain infections is a physician's choice based on the specific characteristics of the patient, such are clinical symptoms, dietary and cultural habits, country of origin and residency, traveling history, etc.

REFERENCES

1. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton's Allergy: Principles and practice, 7th, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (Eds), Mosby, St Louis, MO 2009; 2; 1063.
2. Riccardo Asero, MD New-onset urticaria Feb 2019 uptodate
3. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema // *N Engl J Med* 2002; 346:175.
4. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood // *Pediatr Dermatol* 2004; 21:102.
5. Minciullo PL, Cascio A, Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections // *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39(2): 86-95.
6. Bettina Wedi, Ulrike Raap, Dorothea Wiczorek, and Alexander Kapp. Review Urticaria and infections Published: 1 December 2009 // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009; 5:10.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria // *Allergy* 2018; 73:1393.
8. Kolkhir P, Balakirski, G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites – a systematic review // *Allergy* 2016; 71:308-322.
9. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review // *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37: 18-22.
10. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections // *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 295- 302.
11. Foti, C, Nettis, E, Cassano, N, Di Mundo, I, Vena, GA. Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies // *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 121- 123.
12. Ventura, MT, Napolitano, S, Menga, R, Cecere, R, Asero, R. *Anisakis simplex* hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas // *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 297- 300.
13. Dionigi, PC, Menezes, MC, Forte, WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria // *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 286- 291.
14. Shabrawy, RM, Gharib, K. *Helicobacter pylori* Infection as a risk factor in patients suffering from a food allergy and urticaria // *Egypt J Immunol* 2016; 23: 67- 75.
15. Curth, HM, Dinter, J, Nigemeier, K, Kutting, F, Hunzelmann, N, Steffen, HM. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in chronic spontaneous urticaria: results from a retrospective cohort study // *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 553- 558.
16. Rasooly, MM, Moye, NA, Kirshenbaum, AS. *Helicobacter pylori*: a significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema // *Nurse Pract* 2015; 40: 1- 6.
17. Chen, YJ, Wu, CY, Shen, JL, Chen, TT, Chang, YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study // *Arch Dermatol* 2012; 148: 103- 108.
18. Collet E. Chronic urticaria: what problems for the physicians? // *Ann Dermatol Venereol.* 2003 May;130 Spec No 1:1S4-9.
19. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, Gangemi S. Association between urticaria and virus infections: A systematic review // *Allergy Asthma Proc.* 2016 Jan-Feb;37(1):18-22.
20. Nadia Aguilar;Saul Lugo-Reyes;Nora Segura Mendez;Elizabeth Mendieta; Chronic Urticaria and Infections. *World Allergy Organization Journal.* 5(0):S201, FEB 2012
21. Martin K. Church Pavel Kolkhir Martin Metz Marcus Maurer The role and relevance of mast cells in urticaria. First published: 12 February 2018 <https://doi.org/10.1111/imr.12632>

22. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study // *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1307.
23. Laman SD, Provost TT. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus // *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:195.
24. Cribrier B. Urticaria and hepatitis // *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30:25.
25. Sanjiv Chopra, MD, MACP, Paul J Pockros, MD Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. Upto-date. Feb 2019.
26. Simmons B, Saleem J, Hill A, et al. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis // *Clin Infect Dis* 2016; 62:683.
27. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis // *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14(1): 29-35.
28. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema. Joint Task Force on Practice Parameters // *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:521.
29. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review // *Allergy* 2018; 73(10):1946-1953.
30. Maurer K., Weller C., Bindslev-Jensen A., Giménez-Arnau P.J. Bousquet J., Bousquet G.W., Canonica M.K., Church K.V., Godse C. E. H. Grattan M. W. Greaves M. Hide et. al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report† // *Allergy* 2011; 66(3): 317-330.
31. Zuberbier T.M., Balke M., Worm G., Edenharter M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey // *Clin. and Exp. Dermatology* 2010; Volume 35, Issue 8: 869-873.
32. Bernstein JA. (Chief Editor) et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133(5); 1270-1277.
33. Volcheck G.W. *Clinical Allergy: Diagnosis and Management*. 2009; Mayo Foundation for Medical Education and Research. 279-310.
34. Mitruka K, Tsertsvadze T, Butsashvili M, et al. Launch of a nationwide hepatitis C elimination program - Georgia, April 2015. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:753-7.
35. Gvinjilia L, Muazzam N, Sergeenko D, Tsertsvadze T, Kamkamidze G, Butsashvili M, Gamkrelidze A. Imnadze P., Kvaratskhelia V., Chkhartishvili N., Sharvadze L., Drobeniuc J., Hagan L., Ward JW., Morgan J. Francisco Averhoff. National Progress Toward Hepatitis C Elimination - Georgia, 2015-2016 Weekly / October 21, 2016 / 65(41);1132-1135 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6541a2.htm>

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN URTICARIA AND INFECTIONS (REVIEW)

Gotua M., Kulumbegov B., Chanturidze N., Devidze M., Lomidze N., Rukhadze M.

Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

Urticaria is a common disease with 20% of prevalence and marked effects on quality of life. The burden of chronic urticaria for patients, their family and friends, the healthcare system and society is substantial. Triggering of urticaria by infections has

been discussed for many years but the exact role and pathogenesis of mast cell activation by infectious processes is unclear. The remission of annoying spontaneous chronic urticaria has been reported after successful treatment of persistent infections. Chronic viral infections including hepatitis B and C have been reported to be associated with CSU. More research is needed to make definitive recommendations regarding the role of infections and their management in case of urticaria and urticarial vasculitis. The routine screening of parasitic, bacterial or viral infections in CU is not recommended, however, testing a patient with urticaria for certain infections is a physician's choice based on the specific characteristics of the patient, such as clinical symptoms and laboratory results, dietary and cultural habits, country of origin and residency, traveling history.

Keywords: urticaria, infections, parasitosis, viral hepatitis, urticarial vasculitis.

РЕЗЮМЕ

АССОЦИАЦИЯ УРТИКАРИИ С ИНФЕКЦИЯМИ (ОБЗОР)

Готуа М.А., Кулумбегов Б.Г., Чантуридзе Н.Т., Девидзе М.Д., Ломидзе Н.Н., Рухадзе М.Т.

Центр аллергии и иммунологии, Тбилиси, Грузия

Уртикария является распространенным заболеванием с 20% преваленсом и значительным влиянием на качество жизни. Бремя хронической уртикарии для больных, их семей и друзей, системы здравоохранения и общества является существенной. Манифестация уртикарии при инфекциях обсуждается много лет, однако роль и патогенез активации тучных клеток инфекционными процессами по сей день не выяснены. После успешного лечения персистирующих инфекций отмечается ремиссия спонтанной хронической уртикарии. Хронические вирусные инфекции, в том числе гепатиты В и С, являются сопутствующими заболеваниями хронической спонтанной крапивницы. Необходимы дополнительные исследования для выработки четких рекомендаций относительно роли инфекции и тактики лечения в случае развития уртикарии и уртикарного васкулита. Регулярный скрининг паразитарных, бактериальных или вирусных инфекций при хронической уртикарии не рекомендуется, однако, тестирование пациента с уртикарией на наличие определенных инфекций является выбором врача при конкретных характеристиках пациента, таких как клинические симптомы и лабораторные данные, диетические и культурные особенности, место рождения и проживания, истории путешествий.

რეზიუმე

ურტიკარიის ასოციაცია ინფექციებთან

მ.გოთუა, ბ.კულუმბეგოვი, ნ.ჭანტურდიძე, მ.დევიძე, ნ.ლომიძე, მ.რუხაძე

ალერგიის და იმუნოლოგიის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ურტიკარია გავრცელებული დაავადებაა 20%-იანი პრევალენტობით, რომელსაც ახასიათებს საგრძნობი ზემოქმედება ცხოვრების ხარისხზე. ქრონიკული

ურტიკარიის ტვირთი ფრიად მნიშვნელოვანია ავადმყოფებისათვის, მათი ოჯახებისა და ახლობლებისათვის, ჯანდაცვის სისტემისა და საზოგადოებისათვის. ინფექციებით ურტიკარიის პროვოცირების საკითხი განიხილება მრავალი წლის განმავლობაში, თუმცა ინფექციის ზუსტი როლი და პოზიური უჯრედების აქტივაციის პათოგენეზი ჯერ კიდევ ნათელი არ არის. პერსისტირებული ინფექციის წარმატებით მკურნალობის შემდეგ აღინიშნება ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის რემისია. ქრონიკული ვირუსული ინფექციები, მათ შორის ჰეპატიტები B და C, წარმოადგენენ ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის თანმხლებ დაავადებებს. აუცილებელია დამატებითი

გამოკვლევები, რათა შემუშავდეს მკაფიო რეკომენდაციები ინფექციის როლისა და მისი მართვის შესახებ ურტიკარიისა და ურტიკარიული ვასკულიტის დროს. ქრონიკული ურტიკარიის დროს პარაზიტული, ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციების სკრინინგი რეკომენდებული არ არის, თუმცა მკურნალი ექიმის პასუხისმგებლობას წარმოადგენს გამორიცხოს კონკრეტული ინფექცია პაციენტის სპეციფიკური მახასიათებლების გათვალისწინებით, კერძოდ, მხედველობაში მიიღება ავადმყოფის კლინიკური სიმპტომები და ლაბორატორიული მონაცემები, დიეტური და კულტურული თავისებურებები, დაბადების ადგილი და ამჟამინდელი ადგილსამყოფელი, მოგზაურობის ისტორია.

ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ И ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОАНТИТЕЛА И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА

Якименко Д.О., Якименко Е.А., Ефременкова Л.Н., Клочко В.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Первичный синдром Шегрена (СШ) – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением желез внешней секреции – слюнных, слезных, секретирующих желез желудочно-кишечного тракта, наличием широкого спектра органоспецифических и органонеспецифических антител, поражением других органов и систем [4,8,10]. Распространенность СШ составляет от 4 до 250 случаев на 100 000, максимальна она в возрасте старше 40 лет, болеют в подавляющем большинстве женщины (мужчины составляют около 1,5% заболевших) [1,7,20].

СШ сопровождается наличием антинуклеарных антител (АНА) SSA/Ro и SSB/La. Вторичный синдром Шегрена является компонентом аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, системной склеродермии, системной красной волчанки. Диагностируется СШ у 9-34 % больных ревматоидным артритом и часто сопровождается системными проявлениями [3,5,13,14,16,17].

Гистологически СШ на начальных этапах клинического течения характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией желез внешней секреции, а на более поздних этапах происходит активация В-лимфоцитов и продукция аутоантител, которые являются диагностическими критериями заболевания, определяют особенности клинической картины и течения, а также обуславливают его активность. Моноклональная антителопродукция характеризуется высоким содержанием аутоантител одного типа, однако возможна активация нескольких клонов антителопродуцентов, что обуславливает наличие большого количества разнообразных антител [8].

Поражение желез внешней секреции (слюнных, слезных, желез дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта) сопровождается клиническими проявлениями в виде сухости глаз, рта, носа, глотки, дыхательных путей и влагалища [18,19].

Существует широкий спектр аутоиммунных заболеваний и заболеваний, при которых наличие аутоантител является диагностическим критерием и определяет особенности по-

ражения органов и систем. Так, для системной красной волчанки характерны органонеспецифические антинуклеарные антитела (АНА) различных типов, наличие и титр которых определяет активность и характер поражения органов и прогноз, для ревматоидного артрита - наличие ревматоидного фактора (РФ) – антител к Fc фрагменту Ig G, антител к циклическому цитрулинированному полипептиду (ССР) и виментину. Склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз печени, тиреоидит Хашимото являются органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, для которых диагностическим критерием является наличие аутоантител к митохондриям и нескольким антигенам щитовидной железы - тиреоглобулину, микросомам, тиреопероксидазе. Аутоантитела играют значимую роль в патогенезе этих болезней, интенсивность их продукции определяет степень повреждения органа, а снижение продукции коррелирует с приближением ремиссии [5,15,16,22].

Диагностическими критериями СШ наряду с поражением желез внешней секреции является наличие органонеспецифических АНА – SS-A SS-B, однако при этой патологии в связи с активацией нескольких клонов антителопродуцентов в различной степени возможно наличие широкого спектра различных аутоантител, [10,12,13,21].

Появление значительного числа аутоантител происходит в результате поликлональной активации клеток-антителопродуцентов из-за срыва иммунологической толерантности. У каждого больного СШ выявляется как минимум несколько видов аутоантител в различных титрах. Обязательными для диагностики является наличие АНА – SS-A SS-B и/или РФ, однако в значительном числе случаев при СШ, наряду с этими, наблюдается значительное число органоспецифических и органонеспецифических аутоантител в различных титрах, в том числе антител к различным антигенам слюнных желез, в частности к белку альфа-фодрину [11,12].

Описано выявление при СШ аутоантител к антигенам щитовидной железы, приводящих к развитию гипертиреоза, тиреоидита Хашимото с гипотиреозом, хронического

аутоиммунного гепатита, атрофического гастрита, аутоиммунной гемолитической анемии. Некоторые антитела, присутствующие при СШ в низких титрах, являются «свидетелями» поражения органа или ткани, выполняя функции удаления измененных молекул, другие же могут принимать участие в патогенезе заболевания, повреждая соответствующий орган или ткань. В некоторых случаях избыточная неконтролируемая активация клеток – антителопродуцентов приводит к развитию неходжкинской лимфомы, риск развития которой у больных СШ в 44 раза выше, чем в общей популяции [2,6,7,9,11].

Таким образом, при СШ присутствует широкий спектр органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, что сопровождается поражением целого ряда органов и систем [12,23]. Механизмы и конкретные аспекты клинической картины, течение патологии, взаимосвязь поражения органов с характером аутоантител требуют дальнейшего уточнения.

Целью настоящего исследования явилось изучение наличия различных органоспецифических и органонеспецифических аутоантител и их ассоциации с поражением органов и систем при синдроме Шегрена.

Материал и методы. Обследована 21 больная СШ, все женщины, средний возраст 53,5±0,9 лет. Клинико-лабораторное исследование включало консультации стоматолога, офтальмолога, ревматолога, невролога, эндокринолога, оториноларинголога, проведение теста Ширмера, определение скорости нестимулированной саливации, общеклинические анализы, определение содержания общего белка и фракций, глюкозы, билирубина, АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, креатинина, выявление криоглобулинов, С-реактивного белка (СРБ), ти-

реотропного гормона (ТТГ), гормонов щитовидной железы тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Определяли наличие и содержание ревматоидного фактора (РФ), антител (ат) к циклическому цитрулинированому полипептиду (ССР), антинуклеарных ат (АНА), ат к цитоплазме нейтрофилов (АНСА), верификацию АНА и АНСА при их наличии, ат к париетальным клеткам желудка и антигенам щитовидной железы - микросомам, тиреопероксидазе, тиреоглобулину, ат к ткани слюнных желез (срезы ткани слюнных желез обезьян) и альфа-фодрину IgA и IgG. Контрольной группой для изучения распространенности ат к ткани слюнных желез и к альфа-фодрину послужили сыворотки 21 женщины с ревматоидным артритом, отрицательным тестом АНА – скрининг и с нормальной скоростью слюноотделения. Проводили ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, кистей, эзофагогастродуоденофиброскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы.

Диагноз СШ ставили на основании критериев SICCA (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance, 2012) [10].

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов математической статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования выявлено, что жалобы на сухость во рту и затруднение при глотании сухой еды, необходимость запивать ее предъявляли все больные, рецидивирующие паротиты отмечали 17 (81%) больных. Жалобы на сухость глаз и ощущение “песка” в них предъявляли 20 (95%) больных. Периодические артралгии беспокоили 18 больных (85,7%), периодически возникающая дисфагия - 3 (14%) больных.

Таблица. Наличие аутоантител и ассоциированные с ними клинические проявления при синдроме Шегрена

Характер аутоантител	Количество больных с их наличием (абс./%)	Особенности клинической картины при наличии данных антител
Антинуклеарные антитела (АНА) - скрин	20 (95,2%)	
SS - А	17 (81%)	
SS - В	9 (42,5%)	
Ат к двуспиральной ДНК (dsDNA)	2 (9,5%)	Высокая активность болезни
Ат к односпиральной ДНК ssDNA	4 (19,0%)	Высокая активность болезни
Антимитохондриальные ат (АМА)-M2	2 (9,5%)	Повышение уровня ЩФ, АсАТ, АлАТ
РФ	16 (76,2%)	Артралгии и артрит
Ат к ССР	2 (9,5%)	Артралгии и артрит
Ат к париетальным клеткам желудка	1 (5%)	Атрофический гастрит, гемолитическая анемия
Ат к гладкой мускулатуре (SMA)	8 (38,1%)	Артралгии, повышение уровня АсАТ, АлАТ, ГГТП
ANCA Ат к базальной мембране клубочков (anti -GBM)	1 (5%)	Транзиторная протеинурия
Ат к антигенам щитовидной железы всего	17 (80,9%)	У 8 больных гипотиреоз
Ат к тиреопероксидазе	13 (61,9%)	
Ат к микросомам	4 (19%)	
Ат к тиреоглобулину	7 (33,3%)	
Ат к ткани слюнных желез	20(95,2%)	
Ат к альфа – фодрину Ig А	19(90,5%)	
Ат к альфа – фодрину Ig G	10 (47,6%)	

У 20 (95%) обследованных выявлен сухой ринофарингит, неспецифические кожные высыпания – у 3 (14,3%) больных, криоглобулинемическая пурпура – у 2 (9,5%), синдром Рейно – у 5 (23,8%), субфебрилитет (повышение температуры тела выше 37,5° С) – у 3 (14,3%), регионарная лимфаденопатия – у 8 (38,1%), спленомегалия – у 1 (4,8%), выпотный серозит – у 1 (4,8%), протеинурия – у 1 (4,8%). Гастриты, дуодениты выявлены у 13 (61,9%), панкреатиты – у 7 (33,3%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии – у 1 (4,8%), синдром цитоллиза гепатоцитов – у 10 (47,6%), спастический колит – у 1 (4,8%), суммарно поражения ЖКТ выявлены у 17 (80,9%) больных. Периферические полинейропатии выявлены у 5 (23,8%), аутоиммунный тиреоидит – у 14 (66,7%) обследованных.

Все больные имели паренхиматозный сиалоаденит, сухой кератоконъюнктивит, хейлит. Скорость слюноотделения была снижена и составляла $0,2 \pm 0,01$ мл/мин.

У всех больных выявлен пришеечный кариес разной степени выраженности и частичная адентия. Слизистая оболочка ротовой полости у всех больных была сухая, гиперемизированная наблюдались болезненные трещины в углах рта у 20 больных (95,2%) и эрозии на слизистой оболочке рта у 19 больных (90,5%), у двух больных (9,5%) наблюдалось тяжелое поражение слизистой оболочки ротовой полости – резкая гиперемия слизистой, гладкая, красная слизистая языка – «пылающий рот». Индекс гигиены ротовой полости Грин-Вермилиона составил $5,4 \pm 0,1$, что отвечает неудовлетворительному уровню гигиены ротовой полости.

Уменьшение слезовыделения в тесте Ширмера менее 10 мм/мин (в среднем, $-5,5 \pm 0,05$ мм) и уменьшение спонтанной саливации до 1,5 мл/15 мин наблюдалось у всех больных.

Частичная адентия выявлена у 20 (95,2%) больных, полная – у 1 (4,8%), аномалии положения отдельных зубов – у 2 (9,5%), аномалии прикуса – у 3 (14,3%), грибковый стоматит у 11 (52,4%) больных.

Анемия – у 3 (14,3%) (у 1 больной – гемолитическая, у 2 – железодефицитная), лейкопения – у 5 (23,8%), гипергаммаглобулинемия у 5 (23,8%), криоглобулинемия – у 4 (19,0%), СОЭ составило, в среднем, $25 \pm 0,8$ мм/ч.

У больных выявлены различные органоспецифические и органонеспецифические аутоантитела (таблица), ассоциированные с некоторыми клиническими проявлениями, патогенетически связанными с их наличием. АНА в скрининговом тесте выявлены почти у всех больных, при этом SSA – у 17, SSB – у 9, антимитохондриальные антитела – у 2 больных, РФ – у 16, ат к ССР – у 2. АНЦА в скрининговом тесте выявлены – у одной больной, при дальнейшем исследовании у нее выявлены ат к гломерулярной базальной мембране. Ат к антигенам щитовидной железы выявлены у 17 больных, при этом у трех больных наблюдалось наличие одновременно двух различных типов ат к этим антигенам. У некоторых больных выявлены также ат к париетальным клеткам желудка и гладкой мускулатуре.

Наблюдалась некоторые клинические ассоциации между наличием ат и клиническими проявлениями. Ат к односпиральной и двуспиральной ДНК ассоциированы с более высокой активностью болезни (все они выявлены у больных с максимальной активностью воспалительного процесса). РФ и ат к ССР ассоциированы с наличием артралгий и артритов, однако длительность утренней скованности не превышала 40 минут и изменений костно-суставного аппарата, характерного для ревматоидного артрита, не произошло ни

у одной больной. Наличие антимитохондриальных ат М2 (АМА М2) и ат к гладкой мускулатуре (SMA) ассоциировано с печеночным синдромом цитоллиза и холестаза (повышение уровней АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ). Наличие ат к антигенам щитовидной железы (тиреопероксидазе, тиреоглобулину и микросомам) ассоциировано с аутоиммунным тиреоидитом, у 8 из этих больных наблюдался гипотиреоз, в дальнейшем скорректированный медикаментозно. При наличии ат к гломерулярной базальной мембране наблюдалась транзиторная протеинурия. Наличие ат к париетальным клеткам желудка у 1 больной ассоциировано с атрофическим гастритом и гемолитической анемией.

У 20 больных выявлены ат к антигенам слюнных желез (чувствительность 95%, специфичность 90,5%), ат к альфа-фодрину IgA у 19 больных (чувствительность 90%, специфичность 85,7%), ат к альфа-фодрину IgG – у 8 больных (чувствительность 47,6%, специфичность 71,4%). Таким образом, наличие ат к слюнным железам и альфа-фодрину IgA является достаточно чувствительным и специфичным признаком СШ и может быть апробировано как диагностический критерий СШ на ранних этапах развития болезни, наличие ат к альфа – фодрину Ig G – менее чувствительный и специфичный признак СШ. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения диагностически значимых уровней этих антител, их диагностической и прогностической значимости.

Выводы. Синдром Шегрена характеризуется наряду со сложным спектром клинических проявлений наличием широкого спектра органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, что является следствием поликлональной неконтролируемой активации иммунной системы. Наличие аутоантител ассоциируется с особенностями течения заболевания, наличием поражения органов и систем и требует индивидуальных подходов к лечению с учетом этих факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. Русский медицинский журнал. Ревматология. 2008; №10(16): С.638-649.
2. Вариантная форма поражения печени: аутоиммунный гепатит – первичный билиарный цирроз печени при болезни Шегрена. Лопатина И.А., Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л., Арион Е.А. Клиническая медицина 2013; №1: С.66-70.
3. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция полиморбидности в ревматологической практике Научно-практическая ревматология. 2014; №4: С.362-365.
4. Диагностика болезни и синдрома Шегрена в условиях стоматологической поликлиники. Селифанова Е.И., Симонова М.В., Разумова С.И., Булгаков В.С. Российский стоматологический журнал. 2016; №20(4): С.218-220.
5. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Никитин Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Научно-практическая ревматология. 2015; № 2: С. 149 - 154.
6. Панчовска М.С., Шейтанов Й.И., Стоилов Р.М., Мартинова Ф.Г., Николов К.Г. Первичный синдром Шегрена и базедова болезнь (семейный случай). Научно-практическая ревматология. 2001; 1: 71-72.
7. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н., Логвиненко О.А. Современные подходы к использованию глюкокортикоидных и цитотоксических препаратов при болезни Шегрена. Современная ревматология. 2008; №2: С.39-56.

8. Кувардин Е.С., Григорьева Н.И., Маслянский А.Л., Хохлов Д.С., Бехтерева И.А., Криволапов Ю.Д. Спектр клеточных субпопуляций лимфоцитарных фокусов малой слюнной железы при болезни Шегрена как дополнительного критерия диагностики. Научно-практическая ревматология 2018; Т.56 (приложение3): С.21-22.
9. Шорникова Н.С., Васильев В.И., Смирнов А.В. Поражение суставов при болезни Шегрена. Научно-практическая ревматология 2002; 1: 13-16.
10. Shiboski S., Shiboski C., Criswell L. et al. American college of rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome a data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. Arthritis Care res. 2012; 64(4): 475-487.
11. Csepregi A., Szodaray P., Zehner M. Do antibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5years follow up. Scand. J. Immunol. 2002; 56: P. 623-629.
12. Quin Q., Wang H., Huang YL, Li H, Zhang WW, Zhang LR, He LL, Zhao DB, Deng AM. Diagnostic accuracy of anti-alpha-fodrin antibodies for primary Sjogren's syndrome. Mod. Rheumatol. 2014; 24(5): P. 793-797.
13. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Diseases. 2013; Vol. 73: P. 492 - 509.
14. Helenius L.M., Hietanen J.H., Helenius I. et al. Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthropathy: a comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease. Ann. Rheum. Dis. 2001; Vol.60: P.744-749.
15. Goldblatt F., O'Neil S.C. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. Lancet. 2013; 382:-797-807.
16. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A et al. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritides, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. Autoimmune Res. 2017; 16(9): 911-924.
17. Jiunn-Hong Kang, Heng-Ching Lin Comorbidities in patient with primary Sjogren's syndrome a registry-based case-control study. J. Rheumatol. 2010; 37(16): P.1188-1194.
18. Kassan S.S., Moutsopoulos H.M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 1275-1284.
19. Matthews S.A., Kurien B.T., Scofield R.H. Oral manifestation of Sjogren's syndrome. J. Dental Research. 2008; 87(4): P. 308-318.
20. Orellana M.F., Lagravieri M.O., Boychuk D.G. et al. Prevalence of xerostomia in population-based samples: a systematic review. J. Public. Health. Dent. 2006; 66(2): 152-158.
21. Ramos-Casals M., Tzioufas A., Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann.Rheum. Dis. 2005; 64, № 1: P. 347 - 354
22. Rosseir V., Bart P.A., Spertini F. Sjogren's syndrome: a new approach to treatment. Rev. Med. Sci. 2012; 18; 8(337); P. 843 -847.
23. Both T., Dalm V.A., van Hagen P.M. et al. Reviewing primary Sjogren's syndrome: beyond the dryness. From pathophysiology to diagnosis and treatment. Int.J.Med. Sci. 2017; 14(3): P.191-200.

SUMMARY

ORGAN-SPECIFIC AND ORGAN-NONSPECIFIC AUTOANTIBODIES AND DAMAGE OF ORGANS AND SYSTEMS AT SJOGREN'S SYNDROME

Yakimenko D., Yakimenko E., Yefremenkova L., Klochko V.

Odessa national medical university, Ukraine

The aim of the study was to determine the presence of various organ-specific and organ - nonspecific autoantibodies and their association with Sjogren's syndrome – one of the most pervasive autoimmune disorders that affects entire body. The etiology of Sjogren's syndrome is not clearly understood. It may be due combination of factors: inherited, hormonal, infection from virus.

21 patients were examined, all women, mean age 53.5±0.9 years. Everyone was conducted clinical, laboratory and instrumental trial, definition of existence of antinuclear antibodies, a rheumatoid factor, antibodies to antigens of a thyroid gland, smooth muscles, parietal cells of a stomach, antigens of sial glands and alpha- fodrin. In addition to SS- A and SS – B antibodies and a rheumatoid factor there are characteristic of Sjogren's syndrome, were revealed antibodies to the native and denatured DNA, antigens of a thyroid gland, stomach, smooth muscles, neutrophilic leukocytes, sial glands.

It was found that in addition to a clinical manifestations Sjogren's syndrome is characterized by existence of a wide range of organ-specific and organ- nonspecific autoantibodies that is a consequence of polyclonal uncontrollable activation of the immune system. Existence of autoantibodies is associated with features of a course of a disease, existence of damage of organs and systems and requires individual treatment.

Keywords: Sjogren's syndrome, organ-nonspecific autoantibodies, organ-specific autoantibodies.

РЕЗЮМЕ

ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ И ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОАНТИТЕЛА И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА

Якименко Д.О., Якименко Е.А., Ефременкова Л.Н., Ключко В.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования являлось определение наличия различных органоспецифических и органонеспецифических аутоантител и их ассоциации с поражением органов и систем при синдроме Шегрена.

Обследована 21 женщина с синдромом Шегрена, средний возраст 53,5±0,9 лет. Всем проведены клинические и лабораторно-инструментальные исследования, определено наличие антиядерных антител, ревматоидного фактора, антител к антигенам щитовидной железы, гладкой мускулатуры, париетальным клеткам желудка, антигенам слюнных желез и альфа-фодрина. Помимо характерных для синдрома Шегрена антител SS - А и SS – В и ревматоидного фактора выявлены антитела к нативной и денатурированной ДНК, антигенам щитовидной железы, желудка, гладкой мускулатуры, нейтрофильных лейкоцитов, слюнных желез.

Синдром Шегрена, наряду со сложным спектром клинических проявлений, характеризуется наличием широкого спектра органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, что является следствием поликлональной неконтролируемой активации иммунной системы. Наличие аутоантител ассоциируется с особенностями течения заболевания, наличием поражения органов и систем и требует индивидуальных подходов к лечению с учетом этих факторов.

რეზიუმე

ორგანოსპეციფიკური და ორგანოარასპეციფიკური აუტოანტიხეულები და ორგანოებისა და სისტემების დაზიანება შეგრენის სინდრომის დროს

დ.იაკიმენკო, ე.იაკიმენკო, ლ. ევრემენკოვა, ვ.კლონკო

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სხვადასხვა ორგანოსპეციფიკური და ორგანოარასპეციფიკური აუტოანტიხეულების არსებობის და ორგანოებისა და სისტემების დაზიანებასთან მათი ასოციაციების შეფასება შეგრენის სინდრომის დროს.

გამოკვლეულია 21 ქალი შეგრენის სინდრომით, საშუალო ასაკი - 53,5±0,9 წელი. ყველას ჩატარდა კლინიკური და ლაბორატორიული-ინსტრუმენტული კვლევა. განისაზღვრა ანტიხეულური ანტიხეულების რეპმატიდული ფაქტორის, ფარისებრი ჯირკვლის, გლუვი მუსკულატურის, კუჭის პარიეტული უჯრედების, სანერწყვე ჯირკვლების და ალფა-ფოდრინის ანტიგენებისადმი ანტიხეულების არსებობა. შეგრენის სინდრომისათვის დამახასიათებელი SS - A და SS - B ანტიხეულების და რეპმატიდული ფაქტორის გარდა, გამოვლინდა ანტიხეულები ნატიური და დენატური-რეული დნმ-ის, ფარისებრი ჯირკვლის, გლუვი მუსკულატურის, კუჭის, ნეიტროფილური ლეიკოციტების და სანერწყვე ჯირკვლების მიმართ.

შეგრენის სინდრომი, კლინიკური გამოვლინებების რთული სპექტრის გარდა, ხასიათდება ორგანოსპეციფიკური და ორგანოარასპეციფიკური აუტოანტიხეულების რთული სპექტრის არსებობით, რაც იმუნური სისტემის პოლიკლონური არაკონტროლირებადი აქტივაციის შედეგს წარმოადგენს. ანტიხეულების არსებობა ასოცირდება დაავადების მიმდინარეობის თავისებურებებთან, ორგანოებისა და სისტემების დაზიანებასთან და, ამ ფაქტორების გათვალისწინებით, საჭიროებს მკურნალობისადმი ინდივიდუალურ მიდგომას.

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЗА СИФИЛИСА (ОБЗОР)

Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Никитенко И.Н., Щербакова Ю.В.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков, Украина

Клинико-эпидемиологические, патоморфологические особенности сифилиса. Сифилис остается актуальной проблемой дерматовенерологии, врачей смежных специальностей во многих странах мира, что обусловлено ростом числа пациентов с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, внутренних органов (печень, легкие, почки, селезенка, желудок), опорно-двигательной системы [4,9,15]. Ежегодно в мире регистрируется около 6 млн. больных сифилисом. Значительный удельный вес в структуре заболеваемости сифилисом составляют латентные формы - от 20% до 40% [10,15]. В 2014 г. в 29 странах ЕС зарегистрирован 24541 случай сифилиса (5,1 на 100000 населения). Среди больных сифилисом соотношение мужчин и женщин в 2014 г. составило 6,2:1, уровень заболеваемости - 8,3 случая на 100000 населения среди мужчин (18045 случаев) и 1,3 - среди женщин (2897 случаев). Исследования последних лет [10] указывают на более частое выявление раннего латентного сифилиса среди пациентов в возрасте 20-40 лет и чаще среди женщин. Наблюдается рост доли пациентов 50-70-летнего возраста, у которых отмечается более тяжелое течение сифилитической инфекции. Практически у половины пациентов пожилого возраста выявляется латентный сифилис. Ранний латентный сифилис диагностируется в 21% случаев, поздний латентный - в 27%. По данным ряда авторов [9], женщины в группе пациентов с ранним латентным сифилисом составляют 78%. Большинство пациентов с ранними

формами латентного сифилиса не находятся в браке - 60% женщин и больше 40% мужчин. В структуре этих больных более 10% женщин и 40% мужчин страдают алкоголизмом, приемом наркотических субстанций, находятся на учете у нарколога [1,9,21]. За период с 2008 по 2014 гг. отмечается резкое увеличение количества зарегистрированных случаев сифилиса среди гомосексуалистов [10,17,19].

Около 40% больных ранним сифилисом находятся в браке и имеют внебрачные половые связи. Только 8% мужчин, имеющих внебрачные половые связи, используют барьерные методы контрацепции. У 30% лиц, имеющих в течение года нескольких половых партнеров, в том числе и случайных, выявлены скрытые формы сифилиса. У 3% из них диагностируется поздняя форма заболевания. По данным литературы, ранний сифилис диагностируется у 9% мужчин и 30% женщин, имеющих одного полового партнера в течение года, а поздняя форма заболевания - у 3,4% женщин, т.е. наличие одного полового партнера не гарантирует избежания заражения сифилисом [10].

Эпидемиологическая ситуация заболеваемости сифилисом в Украине характеризуется снижением частоты заболеваемости, пик которой приходится на 1996-1997 гг. (150,9 случаев на 100 тыс. населения в 1996 г.) [4]. За период с 2008 по 2014 гг. отмечалось общее снижение заболеваемости всеми формами сифилиса в Украине. Интенсивный показатель заболеваемости сифилисом составил в 2008 г.

25,0 случаев на 100 тыс. населения, в 2009 г. - 20,0, в 2010 г. - 16,3, в 2011 г. - 14,1, в 2012 г. - 11,7, в 2013 г. - 10,1, в 2014 г. - 8,6. В 2014 году сифилисом чаще болели мужчины (9,8 на 100 тыс. нас.), чем женщины (7,5 на 100 тыс. нас.). В эти годы увеличилась заболеваемость сифилисом сельского населения: в 2008 г. она составила 23,10%, в 2013 г. - 24,4%, в 2014 г. - 35,1% от всех больных сифилисом, а в некоторых регионах превышала заболеваемость горожан. Участились случаи бытового сифилиса особенно в сельских районах. Показатели удельного веса раннего сифилиса снижались, а поздние и неуточненные формы - увеличивались. Ранний сифилис в 2008 г. составил 41,81%, в 2013 г. - 35,43%. Удельный вес раннего латентного сифилиса в 2008 г. составил в 47,7%, в 2013 г. - 45,9%. Поздние формы сифилиса в общей структуре заболеваемости в 2008 г. составили 4,0%, в 2013 г. - 9,7%. В структуре заболеваемости сифилисом другие и неуточненные формы в 2008 г. составили 5,8%, а в 2013 г. - 9,6% от общего числа больных сифилисом. Особенности заболеваемости сифилисом в период с 2013 по 2017 гг. приведены на рис.

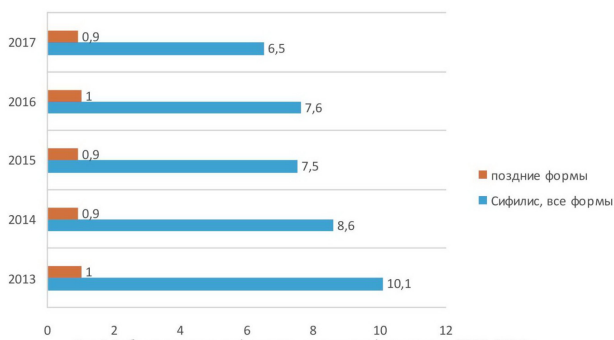


Рис. Заболеваемость поздними формами сифилиса за 2013-2017 гг., интенсивный показатель на 100 тыс. населения

Самостоятельно обращались к дерматовенерологу 16,9% больных. Активно выявляли больных сифилисом в основном врачи дерматовенерологи - 36,6%. Следует отметить, что в последние годы ухудшилось выявление и привлечение половых контактов. Результаты некоторых исследований [1] свидетельствуют об экономических проблемах в семьях, где живут и воспитываются дети и подростки с выявленной сифилитической инфекцией, значительная часть которых (42,2%) проживает в неполных семьях.

Таким образом, современная эпидемиологическая ситуация заболеваемости сифилисом в Украине характеризуется тенденцией, вызывающей закономерную обеспокоенность специалистов. Заболеваемость значительно снизилась, однако, при этом, изменилась качественная структура сифилиса - отмечается тенденция к более тяжелым клиническим проявлениям [1,4]. Рост удельного веса скрытых форм сифилиса, снижение активного выявления больных указывают на позднее обращение пациентов и недостаточное выявление инфицированных, что косвенно указывает на превышение реальной распространенности инфекции над официально зарегистрированной. При проведении реорганизации дерматовенерологической службы установлено снижение контроля за качеством медицинской помощи, эффективности лечебно-диагностической, противоэпидемиологической и профилактической работ.

В связи с современным динамически меняющимся патоморфозом сифилиса, обусловленным изменением как иммунного статуса, так и возможной патогенностью *T. pallidum*, трудностью и несвоевременной диагностикой заболевания, наличием других инфекций, передающихся половым путем (ИППП), сопутствующей патологией, не всегда адекватным лечением - чрезмерное «увлечение» назначением дюранных препаратов группы пенициллина, неконтролируемое применение антибиотиков - закономерно происходит рост преимущественно скрытых и поздних форм в структуре заболеваемости сифилисом и развитие серорезистентности [4,18]. Современные сведения о частоте поражения нервной системы при сифилисе варьируют в широких пределах - от 22% до 70% [1,15]. Оболочечные и сосудистые, т.е. мезенхимальные формы позднего нейросифилиса преобладают над паренхиматозными (сухотка спинного мозга, прогрессивный паралич, табопаралич). Исследователи отмечают, что современный манифестный нейросифилис (НС) — это менингovasкулярный сифилис (МВС). Поражение мозговых оболочек сочетается со специфическим васкулитом. Явления менингита у больных обычно выражены незначительно. У большинства больных при МВС в начале заболевания наблюдаются расстройства психической сферы: снижение памяти, внимания, утомляемость [4,9]. Установление окончательного диагноза весьма сложная задача ввиду полиморфизма и неспецифичности неврологических симптомов при манифестных формах заболевания, увеличения частоты скрытых форм НС и отсутствия четких диагностических критериев.

Патоморфоз позднего висцерального сифилиса выражается в приоритетном сифилитическом поражении сердечно-сосудистой системы - 90-94%, печени - 4-6%, других органов - 1-2% [4,15]. Аортиты восходящего отдела аорты, стеноз устьев венечных артерий, недостаточность аортальных клапанов и аневризма аорты часто протекают на фоне отрицательных результатов стандартного серологического комплекса и поэтому диагностируются несвоеременно.

Предполагается, что современный патоморфоз сифилиса приводит к потере строгой нозологической очередности многих его форм. Для окончательной постановки диагноза нередко приходится учитывать неврологический, терапевтический статус больного, прибегать к консультации кардиолога, невропатолога, окулиста и других специалистов. При этом используют данные анамнеза, результаты серологических реакций. При скрытых и поздних формах необходимо исследовать спинномозговую жидкость (СМЖ), наличие неврологической симптоматики, при необходимости проводить эхоэнцефалографию, эхокардиографию, компьютерную томографию, реовазографию, рентгенологическое обследование.

При изучении сифилитической инфекции в последние годы значительное внимание уделялось особенностям *T. pallidum*, патогенности и вирулентности, а с другой стороны - реактивности макроорганизма, состоянию иммунной системы, наличию факторов, способствующих большей или меньшей склонности к возникновению заболевания, что приобретает особый смысл в связи с разработкой и внедрением в практику методов генотипирования, которые применяются как для характеристики генетически обусловленных свойств микроорганизма, так и макроорганизма [2,8]. В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов врожденного иммунитета.

Значительно расширились представления о процессах активации воспалительного процесса в ответ на действие

патогенов или повреждения тканей; охарактеризованы различные клеточные структуры, распознающие признаки патогенов или повреждения клеток, которые обозначаются как «рецепторы, распознающие паттерн» (РПП). Совокупность молекулярных маркеров патогенов составляет «патоген-ассоциированный молекулярный паттерн» или ПАМП - это бактериальные полисахариды, токсины, РНК или ДНК. Еще одну группу сигнальных молекул составляют маркеры повреждения клеток и тканей, или алармины, составляющие в комплексе «молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением» (danger associated molecular pattern или ДАМП). К ним относятся внеклеточные нуклеотиды, кристаллы мочевой кислоты, оксидативный стресс [2,3].

По сравнению с другими возбудителями ИППП относительно *T. pallidum* получено недостаточно молекулярно-генетической информации. Одним из значимых достижений последних лет является разработка высокочувствительных молекулярно-генетических методов типирования *T. pallidum*, основанных на выявлении молекулярных особенностей в клинических образцах. Значительный прогресс молекулярно-биологических исследований позволил ученым [3,6,8,12,13] предложить метод генотипирования *T. pallidum*, основанный на анализе генов *tpr* и *arp*. В большинстве публикаций типирование *T. pallidum* основано на полиморфизме двух генов *tpr* и *arp*. Затем его дополнили показателями полиморфизма еще одного гена *T. pallidum* *tp0548*, что значительно повысило информативность этого метода. Исследования ДНК *T. pallidum* непосредственно в клинических образцах позволяет определить генетические особенности возбудителя, провести генотипирование и повысить качество диагностики сифилиса. Согласно данным, полученным в исследованиях сотрудниками лаборатории иммунологии, патоморфологии и молекулярной генетики Института дерматологии и венерологии НАМН Украины, при типировании *T. pallidum*, выявленной у больных сифилисом на территории Восточного региона Украины, обнаружены варианты а, b, c, d, g, i, p гена *tpr*. У гена *arp* *T. pallidum* выявлено 5 типов со следующим количеством 60-нуклеотидных повторов: 2, 6, 7, 13, 14. Доминирующий генотип с 6 повторами обнаружен почти в половине образцов. Во всех областях Восточного региона Украины присутствует тип p. Кроме того, в двух областях обнаружены типы g и i. В отдельных регионах распределение генотипов несколько отличается. Кроме генотипа p найдены генотип а [3]. Вышеизложенное диктует необходимость проведения дальнейших исследований молекулярно-генетических характеристик возбудителя сифилиса.

Значимой проблемой остается развитие заболевания на фоне выраженного клеточного и гуморального иммунитета. Факторами вирулентности *T. pallidum* является способность разрушать базальную мембрану и десмосомы, что позволяет трепонемам уходить от макрофагов и цитотоксических лимфоцитов в малодоступные для них места, слабая иммуногенность наружной мембраны *T. pallidum*, связывание белков и гликозамингликанов макроорганизма, способность *T. pallidum* подавлять иммунный ответ. Поэтому защитные механизмы макроорганизма не способны полностью обеспечить нейтрализацию *T. pallidum*. Доказано, что *T. pallidum* как и липопептиды, извлеченные из нее, стимулируют синтез про- и противовоспалительных TNF, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 [4]. По мнению ряда авторов [4], повышение содержания γ -интерферона у больных в сыворотке крови подтверждает доминирующую активность Th-1-клеток.

Оценка уровня противовоспалительных цитокинов у больных скрытым ранним сифилисом выявила, что уровень ИЛ-6 достоверно выше у всех пациентов, а уровень ИЛ-1,3 повышен у 78% больных. Исследование сывороточного уровня цитокинов и растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы показало, что при скрытом сифилисе повышено содержание ИНФ- γ . У больных снижена концентрация растворимых антигенов HLA I класса, уровень CD50 повышен, что свидетельствует об иммунорегуляторной роли растворимых антигенов HLA I класса, растворимых форм CD95, CD50 антигенов, а также о преимущественной активации при сифилисе Т-хелперов I типа. При скрытых формах сифилиса отмечается более выраженная экспрессия цитокинов, продуцируемых Th-1-лимфоцитами (ИЛ-1,3, ИНФ- γ , ФНО- α), отмечается дисбаланс цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 в сравнении с активным сифилисом. Выявлена зависимость уровня содержания цитокинов от длительности сифилитической инфекции - при поздних формах сифилиса отклонения более выражены [4].

В последние годы значительное внимание уделяется изменениям сосудистой системы при сифилитической инфекции. Учитывая, что возбудитель сифилиса *T. pallidum* является тканевым возбудителем, который поражает сосудистую систему, вероятность поражения эндотелия сосудов и активации метаболизма в условиях гипоксии при инфицировании не вызывает сомнений [4,9]. Поражение сосудов является одним из самых ранних и серьезных проявлений сифилитической инфекции: грубые специфические воспалительные изменения сосудистой стенки отмечаются уже на начальном этапе развития сифилиса. Установлено, что на ранних стадиях начинаются изменения сосудистого эндотелия и со стороны тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, степень проявлений которых зависит от давности инфицирования и не коррелирует с клиническими проявлениями. У больных скрытыми формами сифилиса выявлены нарушения коагуляционного гемостаза, что подтверждается биохимическими признаками эндотелиальной дисфункции, возникающей при специфическом бессимптомном васкулите [4]. При исследовании биоптатов сифилитических элементов выявлено истончение эндотелиального слоя в расширенных сосудах дермы. Характерной особенностью явилось наличие деформированных эритроцитов в просвете сосудов. На поверхности эндотелиоцитов обнаружены достаточно длинные отростки, а в цитоплазме – единичные крупные вакуоли. Группа исследователей [4] при изучении особенностей инфекционного процесса различных форм сифилиса установила, что интима капилляров образована эндотелиальными клетками неправильной формы, между которыми выявлены щелевидные пространства. При электронной микроскопии биоптатов сифилидов *T. Pallidum* чаще определяется в стенках мелких артерий, расположенных на границе дермы и гиподермы. Показаны также процессы эндоцитобиоза трепонем в эндотелии сосудов и нервных волокнах.

Диагностика. Значительной проблемой является диагностика сифилиса. Увеличение скрытых и поздних форм заболевания, которые часто выявляются при случайных серологических обследованиях в общесоматических стационарах и поликлиниках, приводит к запоздалой диагностике сифилиса и, следовательно, терапии с возникающими последствиями для здоровья и жизни пациентов [1,9,10,16]. Основой диагностики является проведение лабораторных исследований [6,7]. Для диагностики сифилиса применя-

ются прямые и косвенные методы. Абсолютным доказательством наличия заболевания является обнаружение *T. Pallidum* в образцах, полученных из очагов поражений, посредством микроскопического исследования в темном поле зрения, иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных или поликлональных антител, выявление специфической ДНК и РНК возбудителя молекулярно-биологическими методами с использованием тест-систем [16,20]. Приоритетом данного направления являются полимеразная цепная реакция (PCR), PCR в режиме реального времени (PCR-RT), транскрипционный метод амплификации нуклеиновых кислот (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification - NASBA) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (NASBA-RT) [11,13,20]. Прямые методы используются в основном для диагностики манифестных, ранних форм заболевания. К непрямым методам относятся серологические исследования, являющиеся основными при постановке диагноза [5,14,21].

Проведенный анализ сотрудниками лаборатории серологии института и отдела ИППП крови у пациентов с различными формами сифилиса методами реакции микропреципитации (РМП), реакции определения быстрых плазменных реагинов (РПР), реакции связывания комплемента (РСКк) показал, что нетрепонемные тесты (НТТ) имеют высокую чувствительность и специфичность у больных ранними формами сифилиса. При поздних формах они теряют свою диагностическую значимость, что требует применения трепонемных тестов (ТТ) [5,14]. Положительный результат НТТ не может служить основанием для постановки диагноза сифилиса без подтверждения ТТ. НТТ целесообразно использовать для скрининга, оценки эффективности терапии. Четырехкратное уменьшение титра считается одним из критериев эффективной терапии. ТТ обладают чувствительностью 70-100% в зависимости от вида теста и стадии сифилиса, специфичностью - 95-100%. Реакция иммунофлюоресценции (РИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (ИБ) становятся положительными с третьей недели от момента заражения, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) и реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) - с 7 недели. Среди ТТ во всем мире одной из наиболее распространенных является РПГА и ее модификации. Они обладают высокой чувствительностью, имеют низкую себестоимость, нет необходимости в живой патогенной *T. Pallidum*, технически просты. РСК, РИТ и РИФ постепенно выводятся из практики, так как значительно уступают по эффективности ИБ, РПГА, ИФА.

Терапия. Эффективное антибактериальное лечение является ключевым компонентом в терапии сифилиса [10,15,18,22]. Пенициллины остаются основными средствами для лечения сифилиса. В зависимости от стадии инфекции применяются дюрантные препараты (бензатин бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин G, экстенциллин, ретарпен, бензилпенициллин G), водорастворимые (бензилпенициллина натриевая соль, кристаллинпенициллин G), полусинтетические (ампициллина натриевая соль, оксациллина натриевая соль). При наличии противопоказаний к пенициллинотерапии возможно назначение антибиотиков других групп: тетрациклины (доксидиклин), макролиды (эритромицин, азитромицин), цефалоспорины (цефтриаксон). В терапии сифилиса наблюдается тенденция к увеличению разовых и курсовых доз, что свидетельствует о развитии резистентности *T. pallidum* к антибактериальным препаратам. Согласно данным разных источников

[9,16,18], количество серорезистентных случаев после лечения водорастворимым пенициллином варьирует в пределах от 2% до 10%. Еще раз подтверждается необходимость совершенствования методов специфической терапии с учетом особенностей эпидемиологии, клиники патогенеза заболевания. Лечение сифилиса должно быть не только эффективным, но также комплаентным, доступным. На наш взгляд, перспективным и обоснованным является назначение в комплексной терапии нанотехнологических субстанций, в частности липосомных препаратов, обладающих уникальным фармакологическим профилем, что способствует эффективной доставке основных ингредиентов непосредственно к инфекционному агенту. Основными достоинствами липосом в этом отношении считаются такие их свойства, как доставка субстанции внутрь клетки (липосомы и клеточные мембраны построены, в основном, из веществ липидной природы), сохранение содержимого липосом от действия ферментов и защитных систем и увеличение концентрации лекарственной субстанции в организме больного; снижение иммуногенности субстанции; обеспечение постепенного высвобождения лекарственного вещества.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования по изучению сифилиса, по сей день остается ряд нерешенных проблем, неоднозначно трактуемых результатов, требующих дальнейшего изучения различных аспектов сифилитической инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкославська В.М. Стан та основні організаційні задачі дерматовенерологічної служби на сучасному етапі в Україні. Дерматологія та венерологія 2015; 2(68): 85-93.
2. Деякі методичні проблеми генотипування *Treponema pallidum*. Сокол О.А., Білосороз О.П., Мілютіна О.Й. та ін. Дерматологія та венерологія 2014; 4(66): 72-81.
3. Дослідження генетичних особливостей *Treponema pallidum*, що циркулює у східному регіоні України. О.П. Білосороз, О.А. Сокол, О.Й. Мілютіна та ін. Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я: збірник наукових праць. Харків: «Оберіг»: 2015; Вип. 12: 220-229.
4. Клініко-епідеміологічні особливості сифілісу на сучасному етапі. Г.М. Бондаренко, С.В. Унучко, Т.В. Губенко, В.П. Матюшенко. Дерматологія та венерологія 2014; 2(64): 65-71.
5. Роль нетрепонемних лабораторних методів дослідження у діагностиці сифілітичної інфекції. В.В. Кутова, О.М. Білоконь, І.М. Нікітенко, Н.М. Іванова. Дерматологія та венерологія 2016; 2(72):34-40.
6. Busse C, Navid MH, Strubel A, Schnitzler P. Evaluation of a new recombinant antigen-based Virotech *Treponema pallidum* screen ELISA for diagnosis of syphilis. Clin Lab 2013; 59: 523-529.
7. Castro A, Jost H, Cox D et al. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. BMJ Open 2013; 3: e003347.
8. Comparison of CDC and sequence-based molecular typing of syphilis treponemes: tpr and arp loci are variable in multiple samples from the same patient. L. Mikalová, P. Pospíšilová, V. Woznicová et al. BMC Microbiology 2013; 13: 178.
9. Draft for Public Comment Version: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2014. Centers for Disease Control

and Prevention [Official website]. Access mode: <http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm>.

10. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016. Syphilis [Internet]. Stockholm: ECDC. 2016: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Syphilis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx>

11. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013;89: 251–256.

12. Grange PA, Allix-Beguec C, Chanal J et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in Paris, France. *Sex Transm Dis* 2013; 40:641–644.

13. Grange PA, Gressier L, Dion PL et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol* 2012;50: 546–552.

14. Hunter M, Robertson PW, Post JJ. Significance of isolated reactive treponemal chemiluminescence immunoassay results. *J Infect Dis* 2013; 207:1416–1423.

15. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28 (12): 1581-1593.

16. Marangoni A, Nardini P, Foschi C et al. Evaluation of the BioPlex 2200 syphilis system as a first-line method of reverse-sequence screening for syphilis diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20:1084–1088.

17. McCormack S., Dunn D.T., Desai M. et al. Preexposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2015; 387 (10013). P. 53-60.

18. Sena AC, Wolff M, Behets F et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (3): 420-422.

19. Serwin A.B., Koper M., Unemo M. Clinical and epidemiological characteristics of males with syphilis in Bialystok, Poland in 2008 – 2013. *Przegl. Epidemiol.* 2015. 69 (1): 41-45, 143-46.

20. Shields M, Guy RJ, Jeffreys NJ, Finlayson RJ, Donovan B. A longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 353.

21. Tsai J.C., Lin Y.H., Lu P.L. et al. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multicenter observational study. *PLoS One*, 2014; 9 (10): e109813.

22. Yang C.J., Lee N.Y., Chen T.C. et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One*, 2014; 9 (10): e109667.

SUMMARY

SOME PECULIARITIES OF SYPHILIS MORPHOLOGY AND PATHOLOGY (REVIEW)

Bondarenko G., Unuchko S., Nikitenko I., Sherbakova I.

SE "Institute of Dermatology and Venerology of the NAMS of Ukraine", Charkiv, Ukraine

The aim of the research was to study the pathomorphosis of syphilis under modern conditions. The morbidity, clinical and epidemiological peculiarities of syphilis were analyzed both

domestically (in Ukraine) and internationally. It has been established that in the pattern of syphilis morbidity, latent forms vary between 20% and 40%. Latent syphilis is detected in almost a half of the elderly patients. There has been a marked increase in the incidence of syphilis among homosexuals, prostitutes, alcoholics and drug addicts. In Ukraine from 2008 to 2014 there was a general decrease in the incidence of all forms of syphilis by 2.5 times, but the disease patterns are also changing – the number of latent diseases, late and unspecified forms with particular damage to the nervous system, visceral organs significantly increase. In examining the immunogenetic features of syphilis in the Eastern region of Ukraine, types a, b, c, d, g, i, p of the *tp* gene were found. Five types of *arp T. pallidum* gene were identified. The main aim of *T. Pallidum* detection in the samples is PCR, during late and latent forms of TPHA. Penicillin drugs remain the main plank of the therapy. Thus, in the case of syphilis, nosological entity and clinical disease evidence have been blurred. To ensure the prompt diagnosis and treatment of the disease, it is necessary to consider serology, immunogenetic peculiarities, neurological, and therapeutic status of the patient.

Keywords: syphilis, *T. pallidum*, pathogenesis, diagnostics, treatment.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЗА СИФИЛИСА (ОБЗОР)

Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Никитенко И.Н., Щербакова Ю.В.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков, Украина

Целью исследования явилось определение патоморфоза сифилиса в современных условиях. Проанализированы заболеваемость, клинко-эпидемиологические особенности сифилиса за рубежом и в Украине. Установлено, что в структуре заболеваемости сифилисом латентные формы составляют от 20% до 40%. Практически у половины пациентов пожилого возраста выявляется латентный сифилис. Наблюдается рост случаев сифилиса среди гомосексуалистов, проституток, алкоголиков, наркоманов. В Украине с 2008 по 2014 гг. отмечалось общее снижение случаев заболеваемости всеми формами сифилиса в 2,5 раза, однако при этом изменилась качественная структура - увеличились скрытые поздние и неуточненные формы заболевания с поражением нервной системы и висцеральных органов. Изучение иммуногенетических особенностей сифилиса в Восточном регионе Украины выявило варианты *a, b, c, d, g, i, p* гена *tp*. У гена *arp T. pallidum* выявлено 5 типов. Приоритетным методом обнаружения *T. Pallidum* в образцах является полимеразная цепная реакция в реальном времени, при поздних и скрытых формах - реакция пассивной гемагглютинации и ее модификации. Основой терапии остаются препараты пенициллинового ряда.

Таким образом, многие формы сифилиса потеряли строгую нозологическую очередность и клиническую выраженность. Для постановки диагноза и терапии необходимо учитывать серологию, иммуногенетические особенности, неврологический и терапевтический статус больного.

რეზიუმე

სიფილისის პათომორფოზის თანამედროვე თავისებურებები (მიმოხილვა)

გ.ბონდარენკო, ს.უნუქო, ი.ნიკიტენკო, ი.შხერბაკოვა

დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სიფილისის პათომორფოზის შეფასება თანამედროვე პირობებში. გაანალიზებულია სიფილისით ავადობა და კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური თავისებურებები საზღვარგარეთ და უკრაინაში. დადგენილია, რომ ავადობის სტრუქტურაში სიფილისის ლატენტური ფორმები 20-40% წარმოადგენს. მოხუცი ასაკის პაციენტთა პრაქტიკულად ნახევარს აღინიშნება ლატენტური სიფილისი. გამოხატულია სიფილისის შემთხვევათა ზრდა ჰომოსექსუალებს, ალკოჰოლიკებს და ნარკომანებს შორის.

უკრაინაში 2008-2014 წწ. აღინიშნებოდა სიფილისის ყველა ფორმით ავადობის 2,5-ჯერ შემცირება, თუმცა, ამავე დროს იცვლებოდა მისი ხარისხობრივი სტრუქტურა – მატულობდა ფარული გვიანი და დაუზუსტებელი ფორმების სისშირე, ნერვული და ვისცერული ორგანოების დაზიანებით. უკრაინის აღმოსავლეთ რეგიონში სიფილისის იმუნოგენეტიკური თავისებურებების კვლევამ გამოავლინა *trp* გენის *a, b, c, d, g, i, p* ვარიანტები. გენ *arp T. pallidum*-ში გამოვლინდა ხუთი ტიპი. *T. pallidum*-ის აღმოჩენის პრიორიტეტულ მეთოდს წარმოადგენს ჯაჭური პოლიმერაზული რეაქცია რეალურ დროში, გვიანი და ფარული ფორმების დროს კი – პასიური ჰემაგლუტინაციის რეაქცია და მისი მოდიფიკაციები. თერაპიის საფუძვლად რჩება პენიცილინის რიგის პრეპარატები. ამრიგად, სიფილისის ბევრმა ფორმამ დაკარგა ნოზოლოგიური რიგითობა და კლინიკური გამოხატულება. დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისათვის აუცილებელია ავადმყოფის სეროლოგიური და იმუნოგენეტიკური თავისებურებების, ნევროლოგიური და თერაპიული სტატუსის გათვალისწინება.

USING HISTOLOGICAL METHODS IN FORENSIC MEDICAL PRACTICE FOR DETERMINATION OF THE AGE OF INJURY TO THE PANCREAS

¹Babkina O., ²Matyukhin D., ³Danylchenko S., ²Glazkov E., ⁴Halmyz O.

¹OO Bohomolets National Medical University, Kyiv; ²Luhansk State Medical University, Rubizhne town, Luhansk region; ³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv; ⁴Lugansk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Kremennaya, Ukraine

In recent years the number of killed and injured with mechanical trauma has significantly increased. It happens due to a significant increase in the number of military conflicts and man-made disasters, an increase in the automation of the labor process, the amount of transport, and the increase in domestic injuries [1,5]. This leads to an ever-increasing mortality rate from injuries among the population, on average, by 1% annually. In this regard, mechanical injury is not only a medical but also a social problem. In each case of injury, the investigating authorities have a number of questions to the forensic examination, including the limitation of damages, the viability of their occurrence, the relationship between mechanical injury and death. It should be noted that according to the literary data, 50% of mechanical trauma victims die in the first two days. The analysis of scientific publications on this problem has shown that, despite the large number of scientific papers dealing with studies of circulatory disorders in trauma and the prescription of injury, there are still significant differences in their interpretation and, accordingly, in the methods of medical correction in the victims of mechanical injuries [2,9,17,18]. The data on the features of damage to parts of the pancreas also vary. Some authors point out that isolated pancreatic body damage is observed in 52%, in 16.4% its head is damaged, in 10% it is the tail, and the entire gland is damaged in 17.6%. Quite often a pancreatic injury is observed in combination with the injury of other organs of the abdominal cavity (liver, spleen, kidneys, stomach, etc.) [3,10].

The purpose of the work was to study the dynamics of changes in the histological parameters of the pancreas traumatic tissues in various types of mechanical injuries depending on the prescription of caused injuries.

Material and methods. The material for the study included tissues of 64 male and female pancreases, aged from 20 to 60 who died at a known and an unknown time of injury with and without alcohol in blood. These people were subjected to autopsy in anatomical department of Forensic Medical Examination Bureau in Lugansk region. The collection of tissues of injured organs was stored at the temperature from +16 to 25° C in the morgue with relative humidity of 40-60%. In the conducted research we used histological and histochemical methods in order to identify the dynamics of histological and histochemical changes in the tissues of the pancreas, depending on the time of injury.

Results and their discussion. The results of literary sources analysis showed that the number of pancreas injuries increased significantly and, according to various data, ranges from 1.5 to 9% in the overall structure of the mechanical trauma of the parenchymal abdominal organs. This is due to an increase in the number of injuries with combined injuries [4,7,17]. Most commonly, pancreas damage occurs with closed trauma and is characterized with high mortality rates from 12% to 72% [3,6], more than 16% of patients die in the first 48 hours after applying for medical care to the hospital from shock and blood loss.

Later the cause of death is the post-traumatic pancreatitis. A relatively small number of pancreatic injuries are associated with its anato-topographic position in the abdominal cavity. The nature and degree of damage to the pancreas directly depends on the type of injury. In the case of closed injury, there are hemorrhages or strokes and most injuries occur on the body or the head of the gland. In case of open injuries, it is often stabbing or gunshot wounds with injury to the body of the gland [2,9,14].

Some authors [11,15] proposed to determine the following types of damage to the pancreas: damage without ruining the integrity of the peritoneum that covers the gland; incomplete rupture of the gland or only peritoneum; complete rupture of the pancreas. There is also a classification of the pancreas injuries into isolated, combined (when there is a total damage to the abdominal cavity organs) and combined (when there is a trauma of the chest, bone, kidneys, craniocerebral trauma) injury [16]. Most of the pancreas injuries are combined or have a combined character. In 45% of cases there are injuries to the body of the pancreas; the tail is injured in 30% of cases; the head is damaged in 25% of patients. Some authors state that along with the pancreas, in 32% of cases the liver was injured, 27% had spleen injuries, and 20% had stomach injuries. One third of all injuries were cases of the upper abdominal surface blow, which resulted in the gland rupture as it was between the injured object and the bodies of the vertebrae [8,12].

Diagnosis of damage to the pancreas causes great difficulty due to the absence of clinical symptoms [11,13]. To establish this type of injury it is necessary to get the antecedent anamnesis, to know the mechanism of injury, to obtain laboratory blood and urine tests (determination of the content of trypsin in blood, amylase, lipase, etc.), laparoscopy of the abdominal cavity and retroperitoneum, ultrasound of the internal organs of the abdominal cavity, etc.

Sapozhnikova M.A. [12] noted that during pancreatic hemorrhage, the development of fatty necrosis and inflammatory infiltration spread after the 1st day was determined in a histological study, blood leakage, which started with interdental tympania and extended to the parenchyma of the lobes with the defeat of certain acinar structures. The author points that at full ruptures we can detect the formation of fatty necrosis cells, both in the tissues of the gland, and around. After that there may occur a traumatic pancreatitis (according to different data to 19.3% of cases). The transformation of the cellular population into the lympho-histiocytic infiltrate is determined within 2 weeks. Within a month, inflammation around fatty necrosis tends to detach and scar, sometimes cases of phlegmon or peritonitis are observed. At the end of traumatic damage to the pancreas, pseudocysts with fibrous capsule may be formed. Other authors [13,16] write that swelling of the gland stroma occurs in 3-4 hours in the case of pancreatic trauma, and after 6-10 hours fatty necrosis can be detected during histological examination with traumatic hemorrhages. After this, in addition to serous edema, there appear serous-hemorrhagic and hemorrhagic edema, and the number of lesions of fatty necrosis is significantly reduced. Necrotic tissue is visible on the site of a mechanical trauma after 12 hours. The demarcation line begins to form within 2-3 days.

The exclusion of necrotic tissue in the zone of mechanical damage begins at 8-12 days. The common edema of the pancreas occurs at the end of the 1st day after the injury, and parenchymal necrosis comes after 2-3 days.

According to our data, the thoraco-abdominal trauma from the pancreas damage show up to 6 hours from the moment of injury erythrocyts with clear contours, leukostasis in vessels, perivascular leukocyte accumulation, located in to interstitial spaces of the injury zone. Stromal edema is also produced. Symptoms of fatty necrosis begin to appear (Fig. 1).

6-12 hours after injury, the hemorrhage gets the form of a cluster of erythrocytes with clear contours, but erythrocytes in the center of hemorrhages are fuzzy, the number of leukocytes in the blood vessels and tissues increase, and concentrate perifocally. The stroma swelling is clearly seen. The serous-hemorrhagic

and hemorrhagic edema begins to form. The number of fatty necrosis increases. In some cases, hemorrhages are detected in the adipose tissue, which is located around the pancreas, with neuroticism of the parenchyma of the pancreas, which is adjacent to the aforesaid zone (Fig. 2).

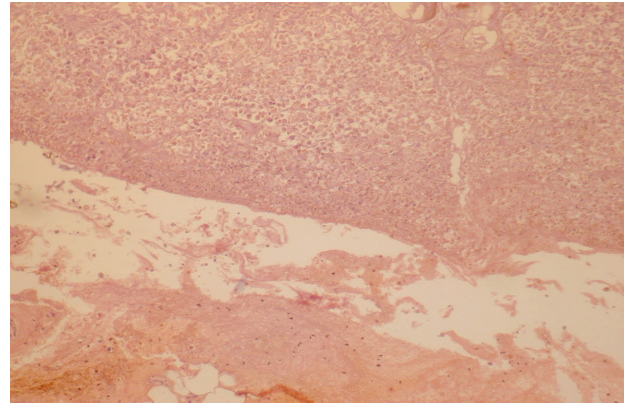


Fig. 1. Necrosis, hemorrhage foci in the pancreas body. Woman 56 years old, died from a mechanical trauma. The duration of injury - 4 hours. Hematoxylin-eosin, X100

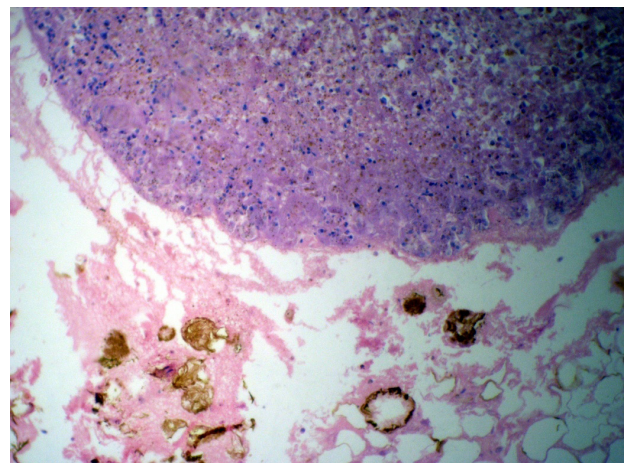


Fig. 2. The hemorrhage in a fatty tissue around the pancreas. Man 38 years old, died from a mechanical injury. The duration of the injury - 8 hours. Hematoxylin-eosin, X100

After 12-24 hours, erythrocytes transformed into clot masses; necrotic detritus appears on the spot. Perifocal inflammation composed by lymphoid cells and macrophages with intracellular granular pigment (hemosiderin). Edema regions enlarged. It should also be noted that in this period, inflammatory reaction increases and the areas of fatty necrosis, on the contrary, decrease (Fig. 3). On the 2-3 days, the demarcation line around the parenchymal necrosis and surrounding adipose tissue is well distinguished. In this period there is a well-developed widespread leukocyte infiltration, a large number of fatty necrosis, and the swelling is spreading. In infiltrates among leukocytes there are lymphocytes, macrophages, isolated histiocytes. In some areas, infiltration can be observed in the form of disseminated purulent inflammation, as shown in Fig. 4.

In the period of 4-6 days after the injury the number of fatty necrosis continue to increase, the number of lymphocytes, macrophages, histiocytes in the infiltration zone increase. This is the time of the demarcation line emerging.

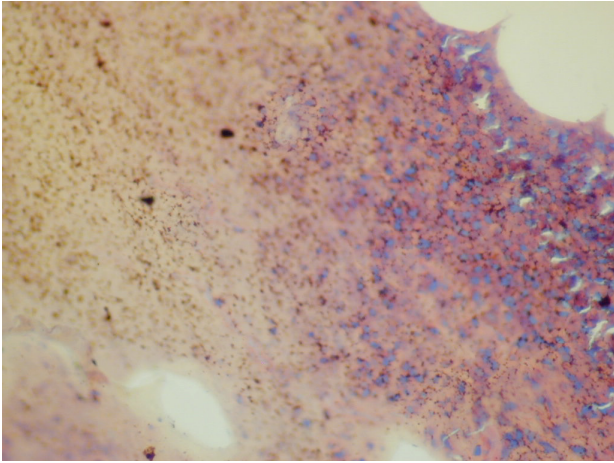


Fig. 3. An increase of inflammatory reaction a decrease of fatty necrosis area in pancreatic tissue. Man, 46 yaers old, died from mechanical injury. The duration of injury - 16 hours, hematoxylin-eosin, X200

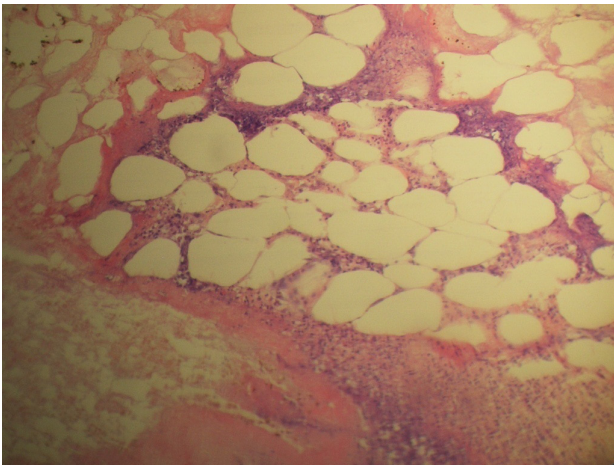


Fig. 4. Fatty necrosis, expressive leukocytic infiltration disseminated inserted tissue elements of the pancreas. Woman 25 years old, died from a mechanical trauma. The duration of injury - 2 days, Hematoxylin-eosin, X200

It should be noted that there is a rapid increase of edema large and rapid spread of necrosis with the pancreas damage. Due to the autolysis of pancreatic tissue by proteolytic enzymes activity in the acinar cells. Traumatic injuries to the pancreatic tissues, result by false tumours ous structure, as well as fibrous capsules, abscesses and fistulae of the gland ducts. Traumatic damage to the pancreas is characterized by high lethality, which can reach from 15% to 40% according to the literature [11-16], and up to 28% according to our data.

Conclusions. The obtained results indicate that traumatic damage to the pancreas is characterized by high lethality. In the study progresses we established increasing dynamic in pancreatic tissue histological parameters, depending on the injury nature considering the time of death, the presence of a traumatic shock, etc. These parameters may help forensic investigators in solving the urgent issues of deciding the unjury and the sequences of events causing damage to the dead and with mechanical trauma.

Prospects for further research. Further research will deal with spleen injuries, in particular the diagnosis of the mechanism, nature and timing of injury, necessary for the development and application of trauma studies.

REFERENCES

1. Бабкіна О. П. Визначення давності виникнення травми органів черевної порожнини та заочеревинного простору у травмованих та загиблих внаслідок сполученої травми / О. П. Бабкіна, О. І. Герасименко, Н. К. Казімірко, В. В. Шевченко, Л. А. Шевченко. – Луганськ : СПД Резніков В.С.; 2013. 152.
2. Бабкіна О. П. Дослідження травми органів черевної порожнини лабораторними методами. LAP LAMBERT Academic Publishing is a trademark of International Book Market Service Ltd. Member of OmniScriptum Publishing Group / О. П. Бабкіна. - 17 Meldrum Street, Beau Bassin 71504, Mauritius. – 148.
3. Бабкіна О. П. Час пошкодження черевної порожнини та заочеревинного простору і поранених і людей, які загинули внаслідок поєднаної травми / О. П. Бабкіна, О. І. Герасименко, Н. К. Казімірко, В. В. Шевченко, Л. А. Шевченко, С. В. Евпатченко. – Луганськ : СПД Резніков В.С.; 2013: 152.
4. Багненко С. Ф. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / С. Ф. Багненко, А. Д. Толстой // Хирургия 2005; 7:19-23.
5. Бойко В. В. Післяопераційні внутрішньочеревні кровотечі у постраждалих з абдомінальною травмою / В. В. Бойко, А. В. Лелиця, Г. Е. Миловидова, А. М. Соцький // Харківська хірургічна школа 2014; 1: 67–70.
6. Дубров С. О. Основные принципы интенсивной терапии пациентов с политравмой на раннем этапе. Пути оптимизации // Science Rise 2015;5(4):117–123.
7. Ершова Н. В. Судебно-медицинская диагностика подкапсульных повреждений селезенки при травме тупыми предметами: автореф. дис... на соискание научной степени канд. мед. наук: спец.14.00.24 «Судебная медицина» / Н. В. Ершова. - М., 2005;27.
8. Казарян В.М. Дефекты оказания медицинской помощи при закрытой травме живота / В. М. Казарян // Судебно-медицинская экспертиза 2008;4:37-39.
9. Политравма. Руководство для врачей. В 2–х т. Т. 2 / [В. В. Бойко, П. Н. Замятин, Н. Г. Кононенко, и др.]. – 2–е изд., перераб. и доп. – Х. : Фактор; 2011;688.
10. Русакова Т. И. Судебно-медицинское определение давности повреждений селезенки, причиненной тупыми предметами: автореф. дис... на соискание научной степени канд. мед. наук: спец.14.00.24 «Судебная медицина» / Т. И. Русакова. - М., 2007. – 28 с.
11. Самчук В.В. Судебно–медицинская диагностика в случаях травмы органов пищеварительного тракта тупыми предметами: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: спец.14.00.24 «Судебная медицина» / В. В. Самчук. – М.: 2001; 23.
12. Сапожникова М. А. Морфология закрытой травмы груди и живота / М. А. Сапожникова. - М. : Медицина; 1988: 160.
13. Соседко Ю. И. Судебно-медицинская диагностика давности повреждений при тяжелой тупой травме / Ю. И. Соседко // Судебно-медицинская экспертиза 1984; 2:15-18.
14. Сорока А. С. Рациональные подходы к диагностике ранений и травм живота в ограниченных условиях оказания медицинской помощи / А. С. Сорока // Медико–биологические и социально–психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2013; :24–27.
15. Савельев В. С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. – М.: Триада-Х, 2005:237.
16. Филин В. И. Острый панкреатит и его осложнения / В.

И. Филин, Г. П. Гидирим. - Кишинев: Штиинца; 1982:148.
17. Birmes P. Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects / P. Birmes // *Encephale* 2000; 26(6):55-61.
18. Brown M. A. Blunt abdominal trauma: Screening US in 2,693 patients / M. A. Brown, G. Casola, C. B. Sirlin, N. Y. Patel, D.B. Hoyt // *Radiology* 2001; 218(2): 352-358.

SUMMARY

USING HISTOLOGICAL METHODS IN FORENSIC MEDICAL PRACTICE FOR DETERMINATION OF THE AGE OF INJURY TO THE PANCREAS

¹Babkina O., ²Matyukhin D., ³Danylchenko S., ²Glazkov E., ⁴Halmyz O.

¹OOO Bohomolets National Medical University, Kyiv; ²Luhansk State Medical University, Rubizhne town, Luhansk region; ³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv; ⁴Lugansk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Kremennaya, Ukraine

The purpose of the work was to study the dynamics of changes in the histological parameters of the pancreas traumatic tissues in various types of mechanical injuries depending on the prescription of caused injuries.

The material for the study included tissues of 64 male and female pancreases, aged from 20 to 60 who died at a known and an unknown time of injury with and without alcohol in blood. These people were subjected to autopsy in anatomical department of Forensic Medical Examination Bureau in Lugansk region. In the conducted research we used histological and histochemical techniques to detect dynamic processes of regeneration histological parameters of pancreas injured tissues and performed statistical analysis of the results.

According to our data, the thoraco-abdominal injury from the pancreas damage showed at the histological examination (up to 6 hours from the moment of injury) red blood cells with clear contours, leukostasis in vessels, leukocyte accumulation perivascularly, and leukocyte hemorrhages located in diffuse spaces of the injury zone. Stromal edema was also detected. Symptoms of fatty necrosis began to appear. 6-12 hours after injury, the hemorrhage got the form of a cluster of erythrocytes with clear contours, but erythrocytes in the center of hemorrhages were fuzzy, the number of leukocytes in the blood vessels and tissues increased, and concentrated perifocally. In some cases, hemorrhages were detected in the adipose tissue, which was located around the pancreas, with neuroticism of the parenchyma of the pancreas, which was adjacent to the aforementioned zone. After 12-24 hours, erythrocytes turned into granular masses; cells of necrotic tissues appeared on the spot. In the foci of perifocal inflammation, leukocytes reveal macrophages, lymphoid cells that contained intracellular granular pigment (hemosiderin). Edema was distributed. Inflammatory infiltration increased simultaneously and the number of fatty necrosis, on the contrary, decreased. On the 2-3 days, the demarcation line around the parenchymal necrosis and surrounding adipose tissue was well distinguished. In this period there was a well-developed widespread leukocyte infiltration, a large number of fatty necrosis, and the swelling was spreading. In infiltrates among leukocytes there were lymphocytes,

macrophages, isolated histiocytes. In the period of 4-6 days after the injury the number of fatty necrosis continued to increase, the number of lymphocytes, macrophages, histiocytes in the infiltration zone increased. This was the moment of the demarcation line emerging. After 6 days the exclusion of necrotic tissue began in the injury zone with the transformation of the peripheral cell infiltration into the lymphostioocyte. There was proliferation of fibroblasts in the walls of capillaries, which lasted for 1-2 weeks. After the first 2 weeks, we could observe a consistent proliferation of fibroblasts, and the formation of delicate connective tissue fibers. Young blood vessels started to appear.

The obtained research results indicate that our data coincide with literary sources, which indicate that traumatic damage to the pancreas is characterized by high lethality ranging from 15 to 40% (literary data) and up to 28% according to our data. In the course of the study, we established natural changes in histological parameters of pancreatic tissue, depending on the prescription of injury, taking into account the time of death, the presence of a traumatic illness, etc. These parameters help the forensic investigator in solving the urgent issues of deciding the prescription of injury and the sequences of events causing damage to the injured and dead people with mechanical trauma.

Keywords: forensic medical examination, trauma, prescription, pancreas, histological parameters.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ДАВНОСТИ ПОВРЕЖДЕНННОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Бабкина Е.П., ²Матюхин Д.А., ³Данильченко С.И., ²Глазков Э.А., ⁴Гальмиз А.А.

¹ООО Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ²Луганский государственный медицинский университет, Рубежный, Луганская область; ³Черноморский национальный университет им. П. Могила, Николаев; ⁴Луганский областной клинический онкологический диспансер, Кременная, Украина

В статье приведены данные литературных источников и статистического анализа собственных исследований о характере, механизме и давности возникновения травмы поджелудочной железы при механической травме и отсутствии алкогольного опьянения с целью разработки методов улучшения диагностики, лечения и профилактики травм брюшной полости, в частности поджелудочной железы. Продемонстрировано, что в области травмированных тканей поджелудочной железы наблюдаются последовательные гистологические изменения, которые находятся в прямой зависимости от времени, прошедшего с момента причинения повреждения. Доказано, что использование гистологического метода для определения времени причинения повреждений как в случае изолированной травмы поджелудочной железы, так и в случаях сочетанной травмы органов брюшной полости является целесообразным, так как дает возможность повысить объективность результатов при установлении давности причинения травмы.

რეზიუმე

ჰისტოლოგიური მეთოდების გამოყენება კუჭკვეშა ჯირკვლის დაზიანების ხანდაზმულობის განსაზღვრისას სასამართლო-სამედიცინო პრაქტიკაში

¹ე.ბაბკინა, ²დ.მატიუხინი, ³ს. დანილჩენკო, ²ე. გლაზკოვი, ⁴ა. გაღმიზი

¹ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი; ²ლუგანსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუბეჟნი, ლუგანსკის რეგიონი; ³პ. მოვილის სახ. შავი ზღვის ეროვნული უნივერსიტეტი, ნიკოლაევი; ⁴ლუგანსკის რეგიონალური კლინიკური ონკოლოგიური დისპანსერი, კრემენია, უკრაინა

სტატიაში მოყვანილია ლიტერატურის წყაროების და საკუთარი კვლევების სტატისტიკური ანალიზის

მონაცემები კუჭკვეშა ჯირკვლის ტრავმის ხასიათის, მექანიზმის და ხანდაზმულობის შესახებ მექანიკური ტრავმის და ალკოჰოლური თრობის არარსებობის დროს, რაც ემსახურება მუცლის ღრუს, კერძოდ, კუჭკვეშა ჯირკვლის ტრავმების დიაგნოსტიკის, მკურნალობის და პროფილაქტიკის მეთოდების გაუმჯობესებას. ნახევნებია, რომ კუჭკვეშა ჯირკვლის ტრავმირებული ქსოვილების მიდამოში აღინიშნება თანამიმდევრული ჰისტოლოგიური ცვლილებები, რომლებიც პირდაპირ კავშირშია დაზიანების მიყენების მომენტიდან გასულ დროსთან. დადგენილია, რომ დაზიანების მიყენების დროის განსაზღვრისათვის ჰისტოლოგიური მეთოდის გამოყენება მიზანშეწონილია როგორც კუჭკვეშა ჯირკვლის იზოლირებული ტრავმის, ასევე, მუცლის ღრუს ორგანოების შერწყმული ტრავმის დროს, იძლევა რა შედეგების ობიექტურობის ამაღლების საშუალებას ტრავმის მიყენების ხანდაზმულობის განსაზღვრისას.

GENDER-RELATED CORRELATION OF PAIN SENSATION, MOR LEVEL AND SOME HOSTILITY INDICES

Apkhazava M., Kvachadze I., Tsagareli M., Chakhnashvili M.

Tbilisi State Medical University, Department of Physiology, Georgia

Number of studies revealed gender-related differences in response to different experimental (mechanical, electrical, thermal, ischemic, chemical) and pathological stimuli [2,3,9,16,38]. Most works show increased pain sensation in females compared with males [14,25,28,31]. Our recent study revealed gender-related differences for thermal and mechanical pain sensation indices, taking into account ovarian-menstrual cycle (OMC) phases of females – the lowest degree of pain sensation was detected in males and the highest in females in luteal phase of the OMC [7]. To date some exact mechanisms of these differences still remain unclear.

In addition to nociceptive system endogenous opioid system has a key role in acute and chronic pain syndrome development [40]. μ -opioid receptor (MOR) is a major player among the structures of the endogenous opioid system. In our recent study we have found correlation between thermal pain threshold and MOR level in young healthy males [6]. Activation of MOR occurs in the process of interaction with endogenous or exogenous opiates. MOR on presynaptic axon terminals in the spinal cord is involved in decrease of nerve impulses conduction by inhibiting voltage-gated calcium channels. Moreover, located postsynaptically it reduces excitability by activating G protein-coupled potassium channels [35].

Numerous works of last decade detected changes in MOR gene expression and consequently its encoded protein synthesis as a result of expose of different endogenous agents and pharmacological substances [1,19,20,41,42]. Some sex hormones also affect MOR gene expression. Estrogens and progesterone showed modulating effect on MOR gene expression in laboratory animals and in females under physiological conditions [21-23]. Our study revealed correlation between MOR and progesterone levels in luteal phase of the OMC [4]. Moreover, study

performed on male and female rats detected an important role of testosterone in the regulation of MOR [8]; in our recent study we have also found positive correlation between free testosterone and MOR levels in young healthy males [6].

Despite the availability of such wide data on the effect of specific substances and factors on the expression of MOR, in the works published to date, there is contradictory information about gender-related differences in the expression of this receptor protein in various structures of the nervous system. Male compared with females express as higher so lower level of MOR and its mRNA, also opposite degree of opioid system activation in response to painful stimuli and administration of exogenous opiates [27,36,43]. One of the probable reasons of these contradictions is the lack of systemic review of the influence of the hormonal states of males and females (variable at different phases of the OMC) on the expression of MOR.

Number of recent studies show the effect of social, psychological and psychophysiological factors on central and peripheral nervous system activity due to epigenetic regulation [12,13,17,18,30]. The increasing interest of many scientists focuses on the study of correlation of some psychological indices, such as hostility, irritability, resentment with pain sensation and gonadal hormones levels [33-35]. Higher pain tolerance was supposed to be related with less aggressive behavior. This theory was supported by several studies and reported that pain experienced by an individual elicits aggressive responses and further indicated that as the level of pain increases, so does aggressive responding [10, 15]. However, few studies have yielded findings that contradict this theory, the authors found that subjects with highest pain threshold and tolerance have also higher aggressiveness, hostility and anxiety levels [11,24,26]. In addition, one work indicates significant positive correlation between pain

tolerance and trait aggression for men but not women [32].

In two recent works we have studied correlation between hostility indices and pain sensation induced by some types of experimental stimuli in young males and females. We haven't find correlation between heat pain threshold and hostility in females [5]. In males heat pain threshold, free testosterone and MOR levels significantly positively correlate with assault degree and insignificantly positively with verbal and indirect hostility degrees, also significantly negatively – with irritability, resentment, suspicion and guilt degrees [6].

We find it very actual more detailed study of interconnection among various hostility indices and forms of experimental pain sensation – heat, cold and mechanical – in males and females. Moreover, it seems very attractive to investigate gender-related differences in MOR levels, taking into account females OMC phases, as well as possible relationship between this protein level and hostility degree. Therefore, the purpose of the given study is to elucidate the relationship among heat, cold, mechanical pain sensation degrees and MOR level in almost healthy males and females – both if follicular and luteal phases of the OMC; also, to investigate gender-related correlation between all above parameters and some hostility indices.

Material and methods. 62 healthy volunteers of 18-25 years of age – 32 males and 30 females. Exclusion criteria: chronic pain, diabetes mellitus, cardiovascular diseases and other disorders that can affect pain sensation, use of pain killers 24 hours prior to start of the study. In addition to detailed anamnesis, complete blood counts were performed prior to start of the study to confirm health status of the participants and rule out certain pathologies that could affect perception of pain such as: various types of anemia, thrombocytopenia, inflammatory and allergic reactions. Written informed consent was obtained from every participant prior to the start of the study. The study was approved by Tbilisi State Medical University Biomedical Research Committee and conducted in accordance with the guidelines for research involving human subjects put forth by the International Association for the Study of Pain.

At the first stage of the study, indices of height, weight, blood pressure and body mass index (BMI) of the subjects were obtained, and medical history forms were filled out. The study was performed in an isolated soundproof room and comfortable conditions. Duration of the study for each subject was 1-1.5 hours.

Blood samples of 6 ml were obtained from the cubital vein in the morning before breakfast following 12-hour fasting period. Serum was extracted from the collected blood and immediately frozen at -20°C with a shelf life of 30 days.

Blood serum enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed using Huma Reader analyzer (Germany) to detect: MOR protein level using «Human OPRM1 ELISAKit» test-systems (MyBioSource, Inc., USA), FSH, LH, prolactin and progesterone levels in females and free testosterone level in males using HUMAN ELISA test-systems.

Physiological procedures. Contact thermal stimuli were delivered to subjects with the help of computer-controlled Medoc Pathway combined ATS/CHEPS system (Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) which is a Peltier element-based stimulator. Temperature levels were monitored by a contactor-contained thermistor and returned to preset baseline temperature of 32°C by active cooling at a rate of $10^{\circ}\text{C}/\text{second}$. The 30-mm^2 contact probe was applied to the left volar forearm and affixed with Velcro straps. Warmth and cold thresholds, heat and cold pain thresholds were assessed using an ascending or descending method. From the baseline temperature of 32°C , contactor temperature

increased or decreased at a rate of $0.5^{\circ}\text{C}/\text{second}$ until the subject responded by pressing a button. The cut-off temperature to avoid tissue damage was 55°C for heat stimuli and 0°C for cold stimuli for all trials. Interstimulus intervals of 10 seconds were maintained between successive stimuli to avoid either sensitization or habituation of cutaneous receptors. Thermal stimuli were delivered in the following order: 4 trials of cold sensation threshold (CSTh) and 4 trials of heat sensation threshold (HSTh), 3 trials of cold pain threshold (CPTTh) and 3 trials of heat pain threshold (HPTTh). Values for CSTh, HSTh, CPTTh and HPTTh were averaged. The position of the thermode was slightly altered between trials to avoid sensitization or habituation.

Mechanical pressure threshold, pain threshold and pain tolerance were obtained using computerized pressure algometer (AlgoMed, Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) in Kilo Pascal (KPa). A handheld pressure algometer with a 1 cm^2 flat probe was used to deliver a steadily increasing and quantifiable pressure at a rate of 30 kPa/s to the left volar forearm. The quantitative assessment of the parameters was automatically determined by pressing the remote control button. Mechanical stimuli were delivered in the following order: 4 trials of mechanical pressure threshold (MPrTh), 4 trials of mechanical pain threshold (MPTh), and 4 trials of mechanical pain tolerance (MPTol). Values for MPrTh, MPTh and MPTol were averaged. Interstimulus intervals of 30 seconds were maintained between successive stimuli to avoid either sensitization or habituation of cutaneous receptors. The position of the algometer was slightly altered between trials to avoid sensitization or habituation, total area of stimulation was about $6\times 5\text{ cm}$. Subjects underwent a training session before testing for suddenness effect exclusion. The mechanical pressure threshold was determined when subjects first perceived the mechanical pressure stimulus (mechanical pressure threshold, MPrTh) and they responded by pressing a button. In the second session subjects responded by pressure a button when first perceived pain (mechanical pain threshold, MPTh). Mechanical pain tolerance was detected at last session – subjects pressed a button when they no longer could sense the pain caused by painful stimuli (mechanical pain tolerance, MPTol).

For psychological testing the Bass-Durkee questionnaire was used, which consists of 75 dichotomous items with true-false response format. The dimensions of the questionnaire (are determined in high, medium and low degrees) are seven subtypes of hostility: assault, verbal hostility, indirect hostility, irritability, negativism, resentment, suspicion (66 statements) and guilt (autoaggression) (9 statements).

Data were presented as mean \pm standard deviations. Differences between means were acknowledged as statistically significant if $p < 0.05$. Mean values for each of the responses for detection of various degrees of thermal sensation and thermal pain thresholds were calculated. One-way analysis of variance (ANOVA, F score) and Pearson correlation were used to assess levels of sex hormones, MOR and various degrees of thermal and mechanical pain sensation within and among subjects groups.

Results and their discussion. The average age of participants was 21.5 ± 2.9 years.

Values for free testosterone obtained from 32 male subjects fall within the physiological reference range; values for OMC phase-dependent changes of FSH ($F=3.86$, $p=0.054$), LH ($F=4.45$, $p=0.039$), prolactin ($F=3.02$, $p=0.087$) and progesterone ($F=4.05$, $p < 0.001$) also fall within physiological dynamics of the OMC (Table 1). As for the dynamics of MOR level, we found differences in the level of this protein according to sex and phases of the OMC: insignificantly higher MOR level in

Table 1. Sex hormones levels (\pm SD) in females and males

Females		
	Follicular phase of OMC	Luteal phase of OMC
FSH (IU/l)	5.21 (\pm 1.47)	4.29 (\pm 0.98)
LH (IU/l)	6.82 (\pm 1.96)	5.79 (\pm 1.65)
Prolactin (mIU/l)	316.7 (\pm 105.9)	364.1 (\pm 97.8)
Progesterone (ng/ml)	0.76 (\pm 0.18)	11.9 (\pm 4.46)
Males		
Free testosterone (pg/ml)	15.1 (\pm 5.3)	

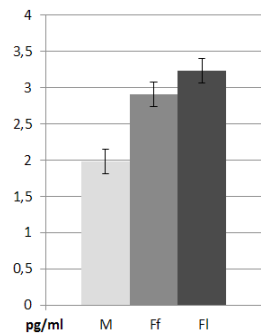


Fig. 1. MOR level in males (M) and females in follicular (Ff) and luteal (Fl) phases of OMC

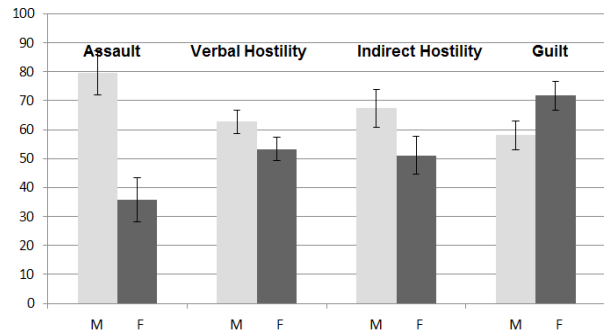


Fig. 2. Assault, verbal hostility, indirect hostility, guilt degrees in males (M) and females (F)

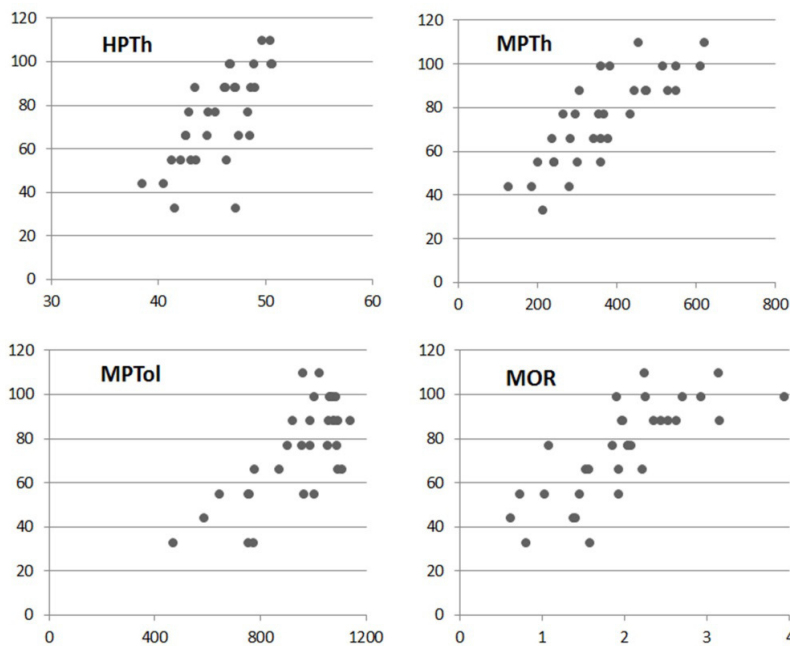


Fig. 3. Correlation between assault degree and heat (HPTth), mechanical (MPTh) pain thresholds, mechanical pain tolerance (MPTol), MOR level in males

luteal phase of the OMC compared with follicular in females ($F=3,14$, $p=0,08$), results of males are significantly lower compared of females in both phases ($F=49,6$, $p<0,001$) (Fig. 1). All these gender-related and phase-dependent differences in MOR level negatively correlate with pain sensation indices: heat ($r=-0,89$), cold ($r=-0,89$) and mechanical ($r=-0,86$) pain thresholds, mechanical pain tolerance ($r=-0,99$).

Data analysis revealed significantly higher hostility index degree ($p<0,001$): mainly assault ($p<0,001$) and indirect hostility ($p<0,01$) and less – verbal hostility ($p=0,02$); as well as lower guilt degree ($p=0,01$) in males compared with females (Fig. 2).

Males revealed significantly positive correlation of assault degree with heat, mechanical pain thresholds, mechanical pain tolerance and MOR level, insignificant correlation – with cold pain threshold (Fig. 3); also insignificant positive correlation was detected between as verbal so indirect hostility degrees and heat, cold, mechanical pain thresholds, mechanical pain tolerance, MOR level. Significant negative correlation was revealed between guilt, irritability, resentment, suspicion and heat, mechanical pain thresholds, mechanical pain tolerance, MOR level; insignificant negative correlation – of all above psychological indices and cold pain threshold (Table 2).

Table 2. Correlation between hostility indices, heat, cold, mechanical pain thresholds, mechanical pain tolerance and MOR level (r) in males

	Heat pain threshold	Cold pain threshold	Mechanical pain threshold	Mechanical pain tolerance	MOR level
Assault	0.72	0.65	0.81	0.74	0.76
Verbal hostility	0.58	0.54	0.63	0.51	0.53
Indirect hostility	0.61	0.52	0.54	0.59	0.56
Irritability	-0.75	-0.56	-0.83	-0.72	-0.84
Suspicion	-0.84	-0.59	-0.79	-0.75	-0.73
Resentment	-0.89	-0.67	-0.81	-0.86	-0.82
Guilt	-0.73	-0.53	-0.78	-0.72	-0.74

Data analysis didn't reveal any relationship between hostility indices and any form of pain sensation, as well as MOR level in females.

We didn't find gender-related differences regarding irritability, resentment, suspicion and negativism degrees, as well as mechanical, heat and cold sensation thresholds.

Given work presents study on pain sensation in almost healthy young males and females. We recruited relatively large number (n=62) of participants whose health status was confirmed by detailed anamnesis and complete blood counts. We also made detailed analysis of female hormonal state in both follicular and luteal phases of the OMC and detected free testosterone level in males.

In this study, we first studied and analyzed the correlation between pain sensation degree, MOR and hostility indices among young males, with normal levels of free testosterone, and young females in both follicular and lutein phases of the OMC, also with normal levels of basic sex hormones in both phases.

We found differences in MOR levels between males and females, which correspond with the study of Sorge et al (36), however none of currently published works state about gender-related differences of this receptor protein level regarding OMC phases and females hormonal status.

Progesterone with maximal level in luteal phase of the OMC may be one probable reason of MOR higher level in this phase compared with follicular phase of the OMC. Several studies indicate as direct so indirect influence of progesterone at MOR level. The study of Yamdeu et al. reports about an increase in the expression of MOR under the influence of the p38 protein, which in turn is activated by nerve growth factor [40]. In addition, studies of Matsuzaki et al and Micevych & Meisel show the role of progesterone in MOR gene expression level modulation [21,23]. This data corresponds with results of our recent study where the correlation between MOR and progesterone levels was revealed in luteal phase of the OMC [4].

In addition with progesterone MOR expression is influenced by several male and female sex hormones, particularly estrogen and testosterone. Studies performed as on laboratory animals, so females under physiological conditions, indicate the effect of estrogens, which concentration is higher in follicular phase of the OMC, at MOR level [21-23]. Several animal studies indicate significant role of testosterone in regulation of MOR gene expression [8,19,27]. The down-regulation of MOR mRNA expression was shown after orchidectomy with its subsequent reverse in case of injection of adequate doses of testosterone [42]. In addition, our recent study indicate positive correlation between heat pain threshold, free testosterone concentration and MOR level in young healthy males [6].

The modulating effect of female sex hormones on MOR gene expression, especially in luteal phase of the OMC, and mainly progesterone, probably dominates the influence of male sex hormone to some extent, especially testosterone. This hypothesis can explain the dynamics of MOR level detected in this study: a slightly high level in the luteal phase of the OMC compared to the follicular among females, both of these parameters are significantly higher than results of males.

Our data concerning gender-related differences in correlation of hostility, also the relationship of these indices with heat, cold and mechanical pain threshold degree in males and its absence in females corresponds with results of works which indicate positive correlation of pain threshold and tolerance and high degree of hostility [24,36], significant and positive for men but not women [32]. The studies performed by Reimers and Diekhof also revealed that high hostility degree, tendency to antisocial behaviors and aggressive responses correlates with high testosterone level in males under physiological conditions as well as in females suffered from several pathologies [34].

One recent study revealed that higher levels of testosterone, as well as increased expressive forms of hostility and reduced inhibited forms of hostility were associated with less white matter integrity within the fronto-temporal-subcortical network, i.e. to lower quality of structural cortical-subcortical connectivity. The authors concluded that individuals with relatively high testosterone level might have lower structural connectivity within cortical control areas, resulting in a stronger tendency to act on these aggressive tendencies, despite the fact that aggressive tendencies are subcortically driven [29]. These results partially shed light on the neurophysiological mechanisms of the relationship indicated in our study. Moreover, our data confirms the possibility of the role of psychophysiological state in the epigenetic modulation of a number of genes, including those encoding components of noci- and antinociceptive systems [12,13,17,18].

No work published so far deals with the similar topics significant negative correlation among various degrees of irritability, resentment, suspicion, guilt, pain sensation indices and MOR levels in males, that was indicated in this study. Also no work published so far yields results about the lack of relationship between all of above parameters in females. Consequently, we consider it to the purpose to further studies in this direction including interaction among other psychological indices and forms of pain sensation, as well as more detailed study of male and female sex hormones effects on these parameters.

Conclusion. Our study revealed gender-related and OMC phase-dependent differences in MOR level – the maximal level in females in luteal phase of the OMC and minimal level in males. As gender so phase-dependent differences of MOR level

negatively correlate with pain sensation indices: heat, cold and mechanical pain thresholds, mechanical pain tolerance. Significantly higher assault, indirect hostility, verbal hostility and lower guilt degree were detected in males compared with females. Males revealed positive correlation of pain sensation indices and MOR level with assault, indirect hostility, verbal hostility degrees; negative correlation – with guilt, irritability, resentment and suspicion degrees. Females didn't reveal relationship between hostility indices and any form of pain sensation as well as MOR level.

REFERENCES

1. Ahmadi S, et al. Cholestasis induced antinociception and decreased gene expression of MOR1 in rat brain // *Neuroscience*. 2015 Jan 22; 284:78-86.
2. Akhani, P., Mendpara, S., Palan, B. Gender Differences in Response to Experimental Pain among Medical Students from a Western State of India // *International Journal of Medical Students*, 2014;2(1), 13-17.
3. Aloisi, A. M. Why We Still Need To Speak About Sex Differences and Sex Hormones in Pain // *Pain and Therapy*, 2017;6(2),111–114.
4. Apkhazava M, Kvachadze I, Tsagareli M, et al. Correlation between mechanical pain sensitivity degree and MOR protein concentration over various phases of the ovarian-menstrual cycle. *Medical News*. 2018 Jun;(279):137-143. Russian.
5. Apkhazava M, Kvachadze I, Tsagareli M, et al. Correlation between heat pain threshold degree and TRPV1 receptor protein level over various phases of the OMC. *Georgian Medical News*. 2018 Feb;(Issue):117-123. Russian.
6. Apkhazava M, Kvachadze I, Tsagareli M, et al. The relationship between thermal pain sensation, free testosterone, TRPV1, MOR levels and various degrees of hostility in young healthy males // *Georgian Medical News*. 2018 Oct;(283):109-114.
7. Apkhazava M., Kvachadze I., Tsagareli M., Chakhnashvili M. Sex differences in response to experimentally induced pain // *Georgian Medical News*. 2019 Feb;(287):119-124.
8. Bai X, Zhang X, Li Y. Sex Differences in Peripheral Mu-Opioid Receptor Mediated Analgesia in Rat Orofacial Persistent Pain Model // *PLoS ONE* 2015;10(3): e0122924.
9. Bartley EJ, FillingimRB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings // *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):52-8.
10. Berkowitz L. Pain and aggression: Some findings and implications. *Motiv Emotion* 1993;17:277–293.
11. Bernardes SF, Keogh E, Lima ML. Bridging the gap between pain and gender research: A selective literature review // *Eur J Pain*. 2008;12:427–440.
12. Cole, S. W. Socioenvironmental effects on gene expression. In K. S. Kendler, S. Jaffee, & D. Romer (Eds.), *The dynamic genome and mental health: The role of genes and environments in youth development*. New York, NY: Oxford University Press. 2011:195–228
13. Dick, D. M. Gene-environment interaction in psychological traits and disorders // *Annual Review of Clinical Psychology*, 2011;7:383–409.
14. FillingimRB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings // *J Pain*. 2009;10:447–85.
15. Giancola PR, Zeichner A. Neuropsychological performance on tests of frontal-lobe functioning and aggressive behavior in men // *J Abnorm Psychol*. 1994;103:832–835.
16. Gray R. Pain, perception and the sensory modalities: revisiting the intensive theory // *Review of Philosophy and Psychology* 2014;5(1), pp. 87-101.
17. Kendler, K. S., Jaffee, S., & Romer, D. *The dynamic genome and mental health: The role of genes and environments in youth development*. New York, NY: Oxford University Press. 2011.
18. Landis, S., Insel, T. R. The “neuro” in neurogenetics // *Science*, 322, 821. 2008;11:7.
19. Lee KS, et al. Androgen receptor transcriptionally regulates μ -opioid receptor expression in rat trigeminal ganglia // *Neuroscience*. 2016 Sep 7;331:52-61.
20. Maglakelidze G, Wynne1 O, Sarkar DK. A combined opiate agonist and antagonist treatment reduces prolactin secreting pituitary tumor growth // *J. Cell Commun. Signal*. 2017;11:227–232
21. Matsuzaki S, et al. Both GnRH agonist and continuous oral progestin treatments reduce the expression of the tyrosine kinase receptor B and mu-opioid receptor in deep infiltrating endometriosis // *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):124-8.
22. Micevych PE, Dewing P. Membrane-initiated estradiol signaling regulating sexual receptivity // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011 Sep 7;2:26.
23. Micevych PE., MeiselRL. Integrating Neural Circuits Controlling Female Sexual Behavior // *Front SystNeurosci*. 2017;11:42.
24. Mitchell GA, Harrison DW. Neuropsychological effects of hostility and pain on emotion perception // *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Feb;32(2):174-89.
25. MogilJS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon // *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:859–66.
26. Niel KA, Hunnicut-Ferguson K, Reidy DE, et al. Relationship of pain tolerance with human aggression // *Psychol Rep* 2007;101:141–144.
27. Niesters M, Dahan A, Kest B et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies // *Pain*. 2010 Oct;151(1):61-8.
28. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment // *Pain Med*. 2009;10:289–99.
29. PeperJS, de Reus MA, van den Heuvel MP, et al. Short fused? associations between white matter connections, sex steroids, and aggression across adolescence // *Hum Brain Mapp*. 2015 Mar;36(3):1043-52.
30. Plomin, R., Davis, O. S. P. The future of genetics in psychology and psychiatry: Microarrays, genome-wide association, and non-coding RNA // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2009;50(1–2):63–71.
31. Popescu A, LeResche L, Truelove EL, et al. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review // *Pain*. 2010;150:309–18.
32. Reidy DE, Dimmick K, MacDonald K, et al. The relationship between pain tolerance and trait aggression: effects of sex and gender role // *Aggress Behav*. 2009 Sep-Oct;35(5):422-9.
33. Reimers L, Büchel C, DiekhofEK. Neural substrates of male parochial altruism are modulated by testosterone and behavioral strategy // *Neuroimage*. 2017 Aug 1;156:265-276.
34. Reimers L, DiekhofEK. Testosterone is associated with cooperation during intergroup competition by enhancing parochial altruism // *Front Neurosci*. 2015 Jun 12;9:183.
35. Shao C et al. DNMT3a methylation in neuropathic pain // *Pain Res*. 2017; 10: 2253–2262.

36. Sorge RE, Totsch SK. Sex Differences in Pain // J Neurosci Res. 2017 Jun; 95(6):1271-1281.
37. Stephens R, Allsop C. Effect of manipulated state aggression on pain tolerance // Psychol Rep. 2012 Aug; 111(1):311-21.
38. Tsagareli M. G., Gurtskaia G. P, Mjavanadze D. S, et al. Thermal and mechanical sensory and pain testing in healthy students. *Медицина Болю*, 2016;4(4).
39. Woolf CJ. Mu and delta opioid receptors diverge. *Cell*. 2009 Jun 12; 137(6):987-8.
40. Yamdeu RS et al. p38 Mitogen-activated protein kinase activation by nerve growth factor in primary sensory neurons upregulates μ -opioid receptors to enhance opioid responsiveness toward better pain control // *Anesthesiology*. 2011 Jan; 114(1):150-61.
41. Zhang M, et al. Low-Dose Cannabinoid Type 2 Receptor Agonist Attenuates Tolerance to Repeated Morphine Administration via Regulating μ -Opioid Receptor Expression in Walker 256 Tumor-Bearing Rats // *AnesthAnalg*. 2016 Apr; 122(4):1031-7.
42. Zhang Y, et al. Nerve Injury Diminishes Opioid Analgesia through Lysine Methyltransferase-mediated Transcriptional Repression of μ -Opioid Receptors in Primary Sensory Neurons // *J Biol Chem*. 2016 Apr 15; 291(16):8475-85.
43. Zubietta JK, Smith YR, Bueller JA et al. Mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women // *J Neurosci*. 2002 Jun 15; 22(12):5100-7.

SUMMARY

GENDER-RELATED CORRELATION OF PAIN SENSATION, MOR LEVEL AND SOME HOSTILITY INDICES

Apkhazava M., Kvachadze I., Tsagareli M., Chakhnashvili M.

Tbilisi State Medical University, Department of Physiology, Georgia

The purpose of given study was to elucidate the relationship among heat, cold, mechanical pain sensation degrees and MOR level in almost healthy males and females – both if follicular and luteal phases of the OMC; also, to investigate gender-related correlation between all above parameters and some hostility indices.

The study revealed differences in MOR level according to gender and phases of the OMC – insignificantly higher MOR level in luteal phase of the OMC compared with follicular in females, results of males are significantly lower compared of females in both phases. As gender-related so phase-dependent differences of MOR level negatively correlate with pain sensation indices: heat, cold and mechanical pain thresholds, mechanical pain tolerance. Significantly higher assault, indirect hostility, verbal hostility and lower guilt degree were detected in males compared with females. Males revealed positive correlation of pain sensation indices and MOR level with assault, indirect hostility, verbal hostility degrees; negative correlation – with guilt, irritability, resentment and suspicion degrees. Females didn't reveal relationship between hostility indices and any form of pain sensation as well as MOR level. We also didn't find gender-related differences regarding irritability, resentment, suspicion and negativism degrees, as well as mechanical, heat and cold sensation thresholds.

Keywords: pain perception, sex differences in pain.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИИ СТЕПЕНИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, УРОВНЯ МОР И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АГРЕССИВНОСТИ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Абхазова М.В., Квачадзе И.Д., Цагарели М.Г., Чакнашвили М.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физиологии, Грузия

Целью исследования явилась оценка корреляции степени тепловой, холодовой, механической болевой чувствительности и уровня μ -опиоидного рецептора среди практически здоровых молодых мужчин и женщин, у последних – в фолликулярной и лютеиновой фазах овариально-менструального цикла и корреляции всех вышеперечисленных параметров и некоторых показателей агрессивности с учетом гендерной принадлежности.

В результате исследования установлены гендерные и межфазовые (по овариально-менструальному циклу - ОМЦ) различия в концентрации рецепторного белка μ -опиоидного рецептора (МОР) – незначительно высокий уровень МОР в лютеиновой фазе ОМЦ в сравнении с фолликулярной среди женщин, оба данных параметра значительно превосходят показатели у мужчин. Как гендерные, так и межфазовые различия уровня МОР отрицательно коррелируют с показателями болевой чувствительности: тепловым, холодным и механическим болевыми порогами, порогом механической болеустойчивости.

Среди мужчин в сравнении с женщинами выявлены значительно высокие показатели физической, косвенной и вербальной агрессивности, а также низкие показатели чувства вины. Среди мужчин установлена положительная корреляция показателей болевой чувствительности и уровня МОР со степенью физической, вербальной и косвенной агрессивности, отрицательная корреляция – со степенью раздражительности, подозрительности, обидчивости и чувства вины.

Среди женщин корреляция между показателями агрессивности и каким-либо видом болевой чувствительности и уровнем МОР не выявлена; также не обнаружено гендерных различий относительно показателей индекса враждебности, негативизма и раздражительности, а также порогов механической, тепловой и холодовой чувствительности.

რეზიუმე

ტკივილის მგრძობელობის ხარისხის, MOR-ის და აგრესიულობის ზოგერთი მანკენებლის კორელაცია გენდერული კუთვნილების გათვალისწინებით

მ.აფხაზავა, ი.კვაჭაძე, მ.ცაგარელი, მ.ჩახნაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სითბოს, სიცივის, მექანიკური ტკივილის მგრძობელობის ხარისხის და μ -ოპიოიდური რეცეპტორის (MOR) კორელაციის შეფასება პრაქტიკულად ჯანმრთელ ახალგაზრდა

მამაკაცებსა და ქალებში, ამ უკანასკნელთა ორგანიზმში – ოვარიულ-მენსტრუალური ციკლის (ომც) ფოლიკულურ და ლუთეინურ ფაზებში, ასევე, ზემოხამოთვლილი პარამეტრების და აგრესიულობის ზოგიერთი მაჩვენებლის კორელაციის შეფასება გენდერული კუთვნილების გათვალისწინებით.

კვლევის შედეგად დადგენილია გენდერული და ფაზთა-შორისი განსხვავებანი MOR-ის რეცეპტორული ცილის კონცენტრაციაში: ქალებში MOR უმნიშვნელოდ მაღალია ლუთეინურ ფაზაში, ფოლიკულურთან შედარებით და ორივე ფაზის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად აღემატება მამაკაცების მაჩვენებელს. MOR-ის როგორც გენდერული, ასევე ფაზთაშორისი განსხვავებანი უარყოფითად კორელირებს სითბოს, სიცვიის და მექანიკური ტკივილის ზღურბლთან, მექანიკური ტკი-

ვილისადმი გამძლეობის მაჩვენებელთან. მამაკაცებში, ქალებთან შედარებით, გამოვლინდა ფიზიკური, ირიბი და ვერბალური აგრესიულობის მნიშვნელოვნად მაღალი და დანაშაულის გრძობის დაბალი მაჩვენებლები. მამაკაცებში დადგენილია ტკივილის მგრძობელობა-სა და MOR-ის დონის დადებითი კორელაცია ფიზიკურ, ირიბ და ვერბალურ აგრესიულობასთან, უარყოფითი კორელაცია - გაღიზიანებადობის ხარისხთან, ეჭვიანობასთან, წყენისა და დანაშაულის გრძობებთან. ქალებს შორის კორელაცია აგრესიულობის ხარისხსა და ტკივილის რომელიმე სახეობას და MOR-ის დონეს შორის არ გამოვლინდა; ასევე, არ დადგინდა გენდერული განსხვავებანი მტრულობის ინდექსს, ნეგატივიზმსა და გაღიზიანებადობასთან, სითბოს, სიცვიის და მექანიკური ტკივილის ზღურბლთან მიმართებით.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА (C-589T) ГЕНА IL-4 И ЕГО СВЯЗЬ С УРОВНЕМ IL-4 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ АЗЕРБАЙДЖАН

¹Гусейнов Э.М., ²Мороз Л.В., ²Андросова О.С.

¹Азербайджанский медицинский университет, Баку, Республика Азербайджан;
²Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина

Бруцеллез является наиболее распространенной зоонозной инфекцией [12,13]. Самые высокие показатели заболеваемости бруцеллезом наблюдаются в странах Центральной Азии и Восточной Европы [7,15]. Достаточно высокий уровень заболеваемости отмечается и в Азербайджане, особенно в районах, где активно занимаются животноводством. По различным данным в мире ежегодно регистрируется от нескольких миллионов до 500 тыс. новых случаев бруцеллеза [14,17]. Данная болезнь характеризуется большим полиморфизмом клинических проявлений и стертых форм, высоким процентом хронизации болезни, как следствие инвалидизацией и потерей трудоспособности. Бруцеллезом болеют лица молодого трудоспособного возраста, что ложится бременем не только на систему здравоохранения, но и на экономику стран в целом [3,10].

В патогенезе острого бруцеллеза значимую роль играет иммунологический дисбаланс. Цитокины выполняют одну из ключевых ролей в модуляции иммунного ответа [6,19]. Продукция цитокинов генетически детерминирована и зависит от наличия ограниченного количества конкретных генов-кандидатов. Отклонения в единичных нуклеотидах в последовательности генов-кандидатов обуславливают нарушения их функции, что приводит к изменению уровня конечного продукта, возникновению патологии или влиянию на фенотип заболевания, определяя различия в степени тяжести, частоте обострений, чувствительности к фармакотерапии, темпах прогрессирования патологического процесса [2].

Уровень сывороточного IL-4, как правило, повышается у пациентов с острым бруцеллезом, так как он является

противовоспалительным цитокином, который активирует гуморальный иммунитет, а также принимает участие в контроле пролиферации и дифференциации В-клеток и Т-хелперов. Доказана роль полиморфизма IL-4 для некоторых заболеваний, в том числе для болезни Бехчета, атопической бронхиальной астмы, ревматоидного артрита, хронического обструктивного заболевания легких, аллергического ринита [9,11]. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что ген IL-4 принимает участие в воспалительной реакции, в том числе и при бруцеллезе. На сегодняшний день существуют малочисленные, противоречивые данные о взаимосвязи полиморфизма IL-4 и восприимчивости к бруцеллезу [4,5].

Цель исследования - определить частоту полиморфизма IL-4 (C-589T) у пациентов с острым бруцеллезом и установить его связь с уровнем IL-4 в сыворотке крови.

Материал и методы. Обследовано 178 больных с клиникой бруцеллеза, которые обращались за медицинской помощью в Baku Clinic и Центральную клиническую больницу г. Баку. Все пациенты дали согласие на включение в исследование.

Диагноз острого бруцеллеза устанавливался на основании клинических данных, анамнеза, в том числе и эпидемиологического, данных объективного обследования, результатов лабораторной диагностики, в том числе и специфической.

Специфические исследования проводились методом иммуноферментного (ИФА) анализа на аппаратах Awareness и Stat Fax 3200 (США) с использованием тест-систем NovaLisa Brusella (Германия) с выявлением IgM и IgG.

Критерием включения в исследование явилось установ-

ление диагноза острый бруцеллез, при этом учитывалась длительность клинических симптомов, в частности до 3 месяцев с момента появления первых жалоб.

Согласно критериям включения в исследование из 178 обследованных больных полностью соответствовало всем критериям только 120, которые и составили основную группу. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц, проходивших плановый ежегодный осмотр. Группы были репрезентативны по возрасту и полу. Пациенты обеих групп являются этническими азербайджанцами, которые постоянно проживают в Республике Азербайджан. Средний возраст пациентов основной группы составил $35,9 \pm 2,8$ лет. Среди обследованных преобладали лица мужского пола - 90 (75%).

Все 120 больных острым бруцеллезом были разделены на три подгруппы с учетом степени тяжести. Критерием тяжести служили следующие симптомы: лихорадка, потливость, озноб, головная боль, бессонница, снижение артериального давления, тахикардия, гепатоспленомегалия, миокардит, перикардит, эндокардит, изменения в общем анализе крови, уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [1]. Легкая степень установлена у 74 (61,7%) больных, средняя степень - у 35 (29,1%), у 11 (9,2%) пациентов состояние было тяжелым.

Содержание IL-4 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием стандартного набора "IL-4 ELISA" фирмы "Diacclone" (Франция).

Пациентам обеих групп проведено определение полиморфизма IL-4 (C-589T). Амплификации ДНК исследуемых локусов проводили в автоматическом режиме, с использованием следующих праймеров: 5' AACACCTAAACTTGGGAGGA3' и 5' CTGTTCATGGAAAAGCTGATCT3'. После начальной денатурации при 94°C в течение 5 минут каждая стадия проходила в 3 этапа: денатурация - 94°C (30 с), отжиг праймеров (30-45 с), элонгация - 72°C (30-40 с). Финальная элонгация длилась 7 минут при 72°C. Для идентификации аллелей гена IL-4 применяли рестрикционный анализ ампликонов

с помощью эндонуклеазы рестрикции AvaII. Продукты гидролиза амплифицированных последовательностей анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле.

Достоверность различий в распределении генотипов по полиморфным локусам между группами проверялась на соответствие равновесия Харди - Вайнберга (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ «SPSS 20.0», «STATISTICA 6,0». Сравнение частот генотипов и аллелей проводили путем анализа таблиц сопряженности с использованием точного теста Фишера и критерия χ^2 в зависимости от предположений анализа. Риск развития патологии оценивали с помощью вычисления отношения шансов (OR) с определением 95% доверительного интервала (CI) методом простой логистической регрессии.

Результаты и их обсуждение. Анализ полиморфизма IL-4 (C-589T) выявил, что достоверно чаще среди больных бруцеллезом встречается генотип C/T (65,83%) в сравнении с контрольной группой, где частота данного генотипа составила лишь 16,66%. Генотип C/C в 3,2 раза чаще регистрировался среди здоровых лиц, чем среди больных бруцеллезом (76,67% против 24,17%). Мутантный аллель T в 2,86 раз чаще встречался среди больных бруцеллезом, чем среди здоровых лиц ($p < 0,05$) (таблица 1).

Следующим этапом исследования было установление рисков заболевания бруцеллезом, учитывая носительство полиморфных вариантов гена IL-4. При изучении особенностей распределения частоты аллелей у больных бруцеллезом установлено, что носители аллеля T полиморфного (C-589T) гена IL-4 имеют повышенный риск заболеть бруцеллезом (OR=4,26, 95% CI [2,01-9,05]), тогда как в случае носительства аллеля C, наоборот - риск развития заболевания бруцеллезом понижен (OR=0,23, 95% CI [0,11-0,50]; модель достоверная при $\chi^2 = 15,99$, $p < 0,0001$).

Установлено, что среди больных бруцеллезом и практически здоровых лиц частота гетерозиготного генотипа C/T

Таблица 1. Частота выявления полиморфизма (C-589T) гена IL-4 у больных острым бруцеллезом и здоровых лиц

Генотипы и аллели IL-4 (C-589T)	Больные бруцеллезом (n=120)		Здоровые лица (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
C/C	29	24,2	23	76,7*
C/T	79	65,8	5	16,7*
T/T	12	10,0	2	6,7
Аллель C	137	57,1	51	85,0
Аллель T	103	42,9	9	15,0*

примечание: * $p < 0,05$ - между больными острым бруцеллезом и здоровыми лицами

Таблица 2. Ассоциация аллелей и генотипов по полиморфизму (C-589T) гена IL-4 с восприимчивостью к бруцеллезу

Аллели и генотипы	Больные бруцеллезом n=120	Здоровые лица n=30	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Аллель C	0.571	0.850	15.99	<0,0001	0.23	0.11 – 0.50
Аллель T	0.429	0.150			4.26	2.01 – 9.05
Генотип C/C	0.242	0.767	29.73	<0,0001	0.10	0.04 – 0.25
Генотип C/T	0.658	0.167			9.63	3.43 – 27.03
Генотип T/T	0.100	0.067			1.56	0.33 – 7.36

Таблица 3. Распределение частот генотипов у взрослых по рецессивному полиморфному маркеру (C-589T) гена IL-4

Генотипы	Больные бруцеллезом n=120	Здоровые лица n=30	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип C/C	0.242	0.767	29.21	<0,0001	0.10	0.04 – 0.25
Генотип C/T+T/T	0.758	0.233			10.31	4.01 – 26.49

Таблица 4. Частота выявления полиморфизма (C-589T) гена IL-4 у больных бруцеллезом с разной степенью тяжести

Генотипы IL-4 (C-589T)	Больные бруцеллезом (n=120)					
	Легкая степень (n=74)		Средней степени тяжести (n=35)		Тяжелая степень (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
C/C	28	37,8	1	2,9*	0	0
C/T	39	52,7	31	88,6	9	81,8
T/T	7	9,5	3	8,5	2	18,2

примечание: * - $p < 0,05$ - между больными бруцеллезом с различной степенью тяжести

полиморфного (C-589T) гена IL-4 составила 0,658 и 0,167, соответственно, т.е. среди носителей данного генотипа, определялся значительно повышенный риск заболевания бруцеллезом ($\chi^2=29,73$; $p < 0,0001$; OR=9,63; 95% CI [3.43-27.03]), тогда как носительство гомозиготного генотипа C/C, напротив, имело протективный эффект в отношении развития бруцеллеза (OR=0,10, 95% CI 0,04-0,25).

Таким образом, анализ результатов исследования показал, что среди лиц старше 18 лет доминирующим по полиморфному маркеру (C-589T) гена IL-4 является аллель C и генотип C/C.

При анализе суммарной частоты генотипов C/T+T/T у больных бруцеллезом, и практически здоровых лиц (таблица 3) использована рецессивная модель наследования бруцеллеза. Установлено, что комбинация генотипов C/T + T/T среди больных бруцеллезом определялась в 3,1 раза чаще, чем у практически здоровых лиц (OR=10,31, 95% CI [1,55-19,18]; $\chi^2=29,21$, $p < 0,0001$).

Установлено, что генотип C/C гена IL-4 в 13 раз чаще выявляется у больных острым бруцеллезом с легким течением, чем с тяжелым ($p < 0,05$). При других генотипах достоверных различий не выявлено (таблица 4).

Сравнительный анализ распределения частот генотипов у больных бруцеллезом с различной степенью тяжести и практически здоровыми лицами по полиморфному маркеру (C-589T) гена IL-4 (таблица 5) показал, что частота гомозиготного генотипа C/C в 2 раза чаще отмечалась среди больных бруцеллезом с легкой степенью тяжести в сравнении с группой практически здоровых лиц (OR=0.19; 95% CI [0.07-0.49]; $\chi^2=13,31$; $p=0,001$). Среди больных тяжелым течением бруцеллеза носительство генотипа C/C ни в одном случае не установлено. В то же время частота мутантного гомозиготного генотипа T/T незначительно преобладала у больных бруцеллезом с легким течением, в частности лишь в 1,4 раза была выше в сравнении с практически здоровыми лицами (OR=1.46; 95% CI [0.29-7.48]; $\chi^2=13,31$; $p=0,001$). У больных бруцеллезом с тяжелым течением зафиксировано преобладание генотипа T/T, в частности частота данного генотипа была выше почти в 3 раза в сравнении с группой контроля (OR=3.11; 95% CI [0.38-25.38]; $\chi^2=19.53$ $p < 0,0001$). Таким образом, следует заключить, что носительство генотипа T/T может быть предиктором более тяжелого течения острого бруцеллеза.

Таблица 5. Ассоциация генотипов по полиморфизму (C-589T) гена IL-4 с учетом степени тяжести бруцеллеза

Генотипы	Больные бруцеллезом n = 120	Здоровые лица n = 30	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Легкая степень (n=74)						
Генотип C/C	0.378	0.767	13.31	0.001	0.19	0.07 – 0.49
Генотип C/T	0.527	0.167			5.57	1.92 – 16.13
Генотип T/T	0.095	0.067			1.46	0.29 – 7.48
Средняя степень тяжести (n=35)						
Генотип C/C	0.029	0.767	38.99	<0,0001	0.01	0.00 – 0.08
Генотип C/T	0.886	0.167			38.75	9.40 – 159.74
Генотип T/T	0.085	0.067			1.31	0.20 – 8.43
Тяжелая степень (n=11)						
Генотип C/C	0.000	0.767	19.53	<0,0001	0.01	0.00 – 0.26
Генотип C/T	0.818	0.167			22.50	3.69 – 137.24
Генотип T/T	0.182	0.067			3.11	0.38 – 25.38

Таблица 6. Содержание IL-4 в сыворотке крови согласно различным генотипам по полиморфному маркеру (C-589T) гена IL-4

Показатель	Здоровые лица n=30	Больные бруцеллезом n=120	Распределение больных бруцеллезом по полиморфному маркеру (C-589T) гена IL-4		
			Носители генотипа C/C, n=29	Носители генотипа C/T, n=79	Носители генотипа T/T, n=12
IL-4, пг/мл	6,25±0,03	11,30±0,71*	13,29±0,13	10,88±0,14**	9,22±0,05**

примечание: * - $p < 0,01$ - разница достоверна между больными и практически здоровыми;

** - $p < 0,05$ - разница достоверна в отношении больных - носителей генотипа C/C

Установлено, что уровень IL-4 в сыворотке крови больных острым бруцеллезом составил 11,30±0,71 пг/мл против 6,25±0,03 пг/мл у здоровых лиц, т.е. уровень IL-4 у больных бруцеллезом был в 1,8 раз выше в сравнении со здоровыми лицами. При анализе уровней IL-4 в зависимости от полиморфизма (C-589T) гена IL-4 установлено, что у носителей всех изучаемых генотипов уровень IL-4 был выше в сравнении с группой контроля. Выявлено, что среди носителей генотипа C/C уровень IL-4 в 1,44 раза был выше у больных бруцеллезом в сравнении с носителями генотипа T/T и в 1,2 раза выше в сравнении с генотипом C/T (таблица 6). Итак, противовоспалительный ответ, в частности повышение уровня IL-4, было достоверно ниже среди носителей генотипа T/T ($p < 0,05$).

Роль полиморфизма IL-4 и его взаимосвязь с бруцеллезом является неоднозначной и малоизученной. На данный момент существуют единичные данные: в одном исследовании проанализирован полиморфизм генов IFN- γ и IL-4 в позициях +874 и -590, соответственно, у больных бруцеллезом, на основе чего ученые пришли к выводу, что лица, имеющие генотип IFN- γ A/A, более чувствительны, а с генотипом IL-4 C/C - более устойчивы к бруцеллезу. Rasouli M. et al. [16] считают, что генотип C/C IL-4 имеет протективное действие. Группа турецких исследователей проанализировав другой полиморфизм IL-4, в частности VNTR, сделала вывод, что носители аллеля P1 и генотипа P2P1 IL-4VNTR находятся в группе риска развития бруцеллеза [8]. Rezazadeh M. et al. [18] установили, что генотип C/T гена IL-4 (C-589T) ассоциируется с гораздо большим риском развития бруцеллеза с соотношением шансов 4,2 (95% CI [2,7-6,6]; $p < 0,0001$). Полученные нами данные в какой-то мере совпадают с вышеприведенными результатами исследования, так генотип C/C IL-4 (C-589T) в 3,2 раза чаще регистрировался среди здоровых лиц, чем у больных бруцеллезом.

Выводы.

1. Среди носителей генотипа C/T определяется значительно повышенный риск заболевания бруцеллезом ($\chi^2=29,73$; $p=4,0E-7$; OR=9,63; 95% CI [3.43-27.03], тогда как носительство гомозиготного генотипа C/C, напротив, имеет протективный эффект в его развитии (OR=0,10, 95% CI 0,04-0,25).

2. Установлено преобладание гомозиготного генотипа T/T среди больных с тяжелым течением острого бруцеллеза (OR=3.11; 95% CI [0.38 - 25.38]; $\chi^2=19.53$, $p < 0,0001$). Носительство генотипа T/T может являться предиктором более тяжелого течения острого бруцеллеза.

3. Выявлено, что среди носителей генотипа C/C уровень IL-4 в 1,44 раза выше у больных бруцеллезом в сравнении с носителями генотипа T/T и в 1,2 раза выше в сравнении с генотипом C/T ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С. Бруцеллез. Ленинград: Медицина; 1985: 184.
2. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Барило А.А., Епанешникова В.Б. Полиморфизм генов цитокинов C-590T IL4 и C-597A IL10 и концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке крови при псориазе и псориагическом артрите. Цитокины и воспаление 2016; 15(1): 74-80.
3. Buzgan T., Karahocagil M.K., Irmak H., Baran A.I., Karsen H., Evirgen O., Akdeniz H.. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. International journal of infectious diseases 2010; 14(6): e469-e478.
4. Dashti A.S., Karimi A., Elyasi B., Shamshiri A.R., Abdolmajid S. Cytokine Profiles in Acute Brucellosis, Compared with Those in Other Febrile Illnesses. Archives of Clinical Infectious Diseases 2017; 12(4).
5. Demirdag K., Ozden, M., Kalkan, A., Godekmerdan, A., Kilic, S.S. Serum cytokine levels in patients with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers. FEMS Immunology & Medical Microbiology 2003; 39(2): 149-153.
6. de Figueiredo, P., Ficht, T.A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C.A., Adams, L.G. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-Host Interactions. The American Journal of Pathology 2015; 185(6): 1505-1517.
7. Garcell H.G., Garcia E.G., Pueyo, P.V., Martín, I.R., Arias, A.V., Serrano, R.N. Outbreaks of brucellosis related to the consumption of unpasteurized camel milk. Journal of infection and public health 2016; 9(4): 523-527.
8. Gunal, O., Yigit, S., Yalcin, A. D., Celik, B., Barut, S., Demir, O., Sezer, O. The IL4-VNTR P1 Allele, IL4-VNTR P2P2 Genotype, and IL4-VNTR_IL6-174CG P2P1-GG Genotype Are Associated with an Increased Risk of Brucellosis. Japanese Journal of Infectious Diseases 2017; 70(1), 61-64.
9. Inanir, A., Tural, S., Yigit, S., Kalkan, G., Pancar, G. S., Demir, H. D., Ates, O. Association of IL-4 gene VNTR variant with deep venous thrombosis in Behçet's disease and its effect on ocular involvement. Molecular vision 2013; 19: 675.
10. Kazak, E., Akalin, H., Yilmaz, E., Heper, Y., Mistik, R., Sınırtaş, M., Helvacı, S. Brucellosis: a retrospective evaluation of 164 cases. Singapore Medical Journal 2016; 57(11): 624.
11. Micheal, S., Minhas, K., Ishaque, M., Ahmed, F., Ahmed, A. IL-4 Gene Polymorphisms and Their Association With Atopic Asthma and Allergic Rhinitis in Pakistani Patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2013; 23(2): 107-111.
12. Mugahi, S., Nashibi, R., Alavi, S. M., Gharkholu, S., Najafi, K. Epidemiological features, clinical manifestation and laboratory findings of patients with brucellosis. Archives of Clinical Infectious Diseases 2014; 9(1).
13. Najafi, N., Davoudi, A., Hassantabar, S. R., Haddadi, R. Investigating the Epidemiologic, Laboratory, and Clinical Fea-

tures of Brucellosis Patients Hospitalized in the North of Iran During 2009-2014. Cough 2018; 30: 13-7.

14. Nourbakhsh, F., Borooni, S., Barangi, S., Tajbakhsh, E. Diagnosis of clinical and laboratory findings of brucellosis in Isfahan. International Archives of Health Sciences 2017; 4(2): 48.

15. Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M., & Tsianos, E. Medical progress: brucellosis. The New England Journal of Medicine 2005; 352(22): 2325-2336.

16. Rasouli, M., Kiany, S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients. Cytokine 2007; 38(1): 49-53.

17. Reza, M. A., Samira, A., Hossein, H. A., Behnam, S., Mohammad, A., Ronak, M. Z., Saecede, M. Serum interferon-gamma and interleukin-4 in patients with brucellosis before and after treatment. Asian Pacific Journal of Tropical Disease 2017; 7(7): 396-400.

18. Rezazadeh, M., Hajilooi, M., Haidari, M., Rafiei, A., Ahmad Alavi, S., & Keramat, F. Association of susceptibility to brucellosis and interleukin-4 promoter polymorphism. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2006; 38(11-12): 1045-1049.

19. Rodríguez-Zapata, M., Prieto, A., Jonde, M. A., Monserrat, J., Sánchez, L., Alvarez-Mon, M. Human brucellosis is characterized by an intense Th1 profile associated with a defective monocyte function. Infection and immunity 2010; 78(7): 3272-3279.

SUMMARY

PECULIARITIES OF THE PREVALENCE OF POLYMORPHISM (C-589T) OF THE IL-4 GENE AND ITS RELATIONSHIP WITH SERUM IL-4 LEVEL IN PATIENTS WITH ACUTE BRUCELLOSIS IN THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN

¹Huseynov E., ²Moroz L., ²Androsova O.

¹Azerbaijan Medical University, Baku, Republic of Azerbaijan;

²National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine;

The aim of the study was to determine the frequency of polymorphism of IL-4 (C-589T) in patients with acute brucellosis in the Republic of Azerbaijan and to establish its correlation with serum IL-4 levels. One hundred seventy eight patients with clinical symptoms of brucellosis were examined. According to the criteria for inclusion in a study of 178 patients, only 120 persons- (the main group) - fully met all criteria. The control group consisted of 30 practically healthy persons. Also, all patients in both groups were tested for IL-4 (C-589T) polymorphism and level of interleukin-4 (IL-4). It has been established that carriers of the allele T of the polymorphic (C-589T) IL-4 gene are at increased risk for brucellosis (OR=4.26, 95% CI [2.01-9.05]), whereas in the case of carrier allele C, on the contrary, is a reduced risk of developing brucellosis. The combination of genotypes C/T + T/T among patients with brucellosis was determined 3.1 times more than in practically healthy individuals (OR=10.31, 95% CI [1.55-19.18], $\chi^2=29.21$, $p<0.0001$). It was found that among the carriers of the C/C genotype, IL-4 level was 1.44 higher in brucellosis than in T/T genotype carriers and 1.2 times higher in comparison with the C/T genotype. Among carriers of the C/T genotype, there is a significantly increased risk of brucellosis ($\chi^2=29.73$; $p=4.0E-7$; OR=9.63; 95% CI [3.43-27.03] while seriousness of the homozygous genotype C/C, on the contrary, has a protective effect on the development of brucellosis (OR=0.10, 95% CI 0.04-0.25).

Keywords: acute brucellosis, interleukin-4, polymorphism, genotype.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА (C-589T) ГЕНА IL-4 И ЕГО СВЯЗЬ С УРОВНЕМ IL-4 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ АЗЕРБАЙДЖАН

¹Гусейнов Э.М., ²Мороз Л.В., ²Андросова О.С.

¹Азербайджанский медицинский университет, Баку, Республика Азербайджан; ²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Цель исследования - определить частоту полиморфизма IL-4 (C-589T) у пациентов с острым бруцеллезом и установить его связь с уровнем IL-4 в сыворотке крови.

Обследовано 178 больных с клиникой бруцеллеза. Согласно критериям включения в исследование из 178 обследованных больных полностью соответствовало всем критериям 120, которые составили основную группу. В контрольную группу включены 30 практически здоровых лиц. Пациентам обеих групп проведено определение полиморфизма IL-4 (C-589T) и содержания IL-4. Установлено, что носители аллеля T полиморфного (C-589T) гена IL-4 имеют повышенный риск заболевания бруцеллезом (OR=4,26, 95% CI [2,01-9,05]), тогда как в случае носительства аллеля C, наоборот, риск развития бруцеллеза понижен. Комбинация генотипов C/T+T/T среди больных бруцеллезом определялась в 3,1 раза чаще, чем у практически здоровых лиц (OR=10,31, 95% CI [1,55-19,18]; $\chi^2 = 29,21$ $p<0,0001$). Выявлено, что среди носителей генотипа C/C уровень IL-4 в 1,44 раза выше у больных бруцеллезом в сравнении с носителями генотипа T/T и в 1,2 раза выше в сравнении с генотипом C/T. Среди носителей генотипа C/T определяется значительно повышенный риск заболевания бруцеллезом ($\chi^2=29,73$; $p=4.0E-7$; OR=9,63; 95% CI [3.43-27.03], тогда как носительство гомозиготного генотипа C/C, напротив, имеет протективный эффект в отношении развития бруцеллеза (OR=0,10, 95% CI 0,04-0,25).

რეზიუმე

გენი IL-4 –ის პოლიმორფიზმის (C-589T) გავრცელების თავისებურებანი და მისი კავშირი IL-4-ის დონესთან ბრუცელლოზით დაავადებულთა სისხლის შრატში აზერბაიჯანის რესპუბლიკაში

¹ე.გუსეინოვი, ²ლ.მოროვი, ²ო.ანდროსოვა

¹აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბაკო; ²ვინიცის ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გენი IL-4-ის პოლიმორფიზმის (C-589T) სისხლის შერევა მწვავე ბრუცელლოზით ავადმყოფებში და მისი კავშირის დადგენა IL-4-ის დონესთან სისხლის შრატში.

გამოკვლეულია 178 პაციენტი ბრუცელლოზის კლინიკით. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმების მიხედვით, 178

პაციენტებიდან ყველა კრიტერიუმს შეესაბამებოდა 120, რომელთაც შეადგინეს ძირითადი ჯგუფი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 30 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა. ორივე ჯგუფის ყველა სუბიექტს განესაზღვრა IL-4-ის პოლიმორფიზმი (C-589T) და IL-4-ის შემცველობა. დადგენილია, რომ IL-4-ის პოლიმორფული გენის (C-589T) T ალელის მტარებლებს აქვთ ბრუცელოზით დაავადების მომატებული რისკი (OR=4,26, 95% CI [2,01-9,05]), C ალელის მტარებლობის შემთხვევაში კი, პირიქით, ბრუცელოზით დაავადების განვითარების რისკი ნაკლებია. გენოტიპების C/T+T/T კომბინაცია ბრუცელოზით ავადმყოფებში გამოვ-

ლინდა 3,1-ჯერ უფრო ხშირად, ვიდრე პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში (OR=10,31, 95% CI [1,55-19,18]; $\chi^2=29,21$ $p<0,0001$). დადგენილია, რომ C/C გენოტიპის მტარებელთაგან ბრუცელოზით ავადმყოფებს შორის IL-4-ის დონე 1,44-ჯერ მეტია, ვიდრე T/T გენოტიპის და 1,2-ჯერ მეტი, ვიდრე C/T გენოტიპის მტარებლებში. C/T გენოტიპის მტარებლებში აღინიშნება ბრუცელოზით დაავადების მნიშვნელოვნად მაღალი რისკი ($\chi^2=29,73$; $p=4.0E-7$; OR=9,63; 95% CI [3.43-27.03], ხოლო პომოზიგოტურ C/C გენოტიპს, პირიქით, აქვს პროტექტორული ეფექტი ბრუცელოზის განვითარებასთან დაკავშირებით (OR=0,10, 95% CI 0,04-0,25).

СТРУКТУРНЫЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКРОВОВ ТРЕМАТОД И ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТКИ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

Ларина С.Н., Бурдаев Н.И., Беречикидзе И.А., Лазарева Ю.Б., Дегтяревская Т.Ю.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

Гельминтные инвазии, в том числе, трематодозы представляют собой группу наиболее распространенных заболеваний во всем мире. Трематодозы встречаются в различных регионах мира, как в северных - описторхозы, так и в южных – шистозомозы различной локализации. Они приносят значительный ущерб здоровью, приводят к различным осложнениям, что наносит значительный экономический ущерб [10,13]. Возбудители трематодозов имеют ряд особенностей в морфологии, анатомии, сложные жизненные циклы. Для разработки эффективных антигельминтных препаратов необходимо изучение особенностей строения и физиологии паразитов и их взаимодействия с организмом хозяина. Антигены тегумента трематод являются хорошими кандидатами для разработки антигельминтных вакцин, прежде всего для видов *Shistosoma spp.* Для этого необходимо изучение белков тегумента и взаимодействия с эффекторами иммунной системы.

В предыдущих обзорах [2] мы рассматривали ультраструктуру покровов нематод и пришли к выводу, что гликолипиды кутикулы защищают поверхностные белки от разрушения протеазами хозяина и, тем самым, способствуют уклонению от иммунитета хозяина. Действие на ионные каналы покровов нематод может привести к деполяризации клеточных мембран, и, как следствие, спастическому параличу гельминта и выходу из организма хозяина. Разработка новых эффективных и безопасных антигельминтных препаратов может быть связана с разработкой ингибиторов ферментов гельминта, защищающих липиды его эпикутикулы от окислительного разрушения продуктами метаболизма хозяина [2].

Что касается плоских червей, трематоды покрыты синцитиальным тегументом, который напоминает строение тегумента цестод. У шистозом тегумент имеет толщину около 4 мкм и снаружи ограничен семислойной мембраной, состоящей из двух близко расположенных липидных мембран. Наружная мембрана проявляет несколько свойств, которые

являются нетипичными для плазматических мембран. Она содержит в малом количестве интегральные мембранные белки, не способна к эндоцитозу и разделяется на два домена, один из которых быстро сбрасывается. На основе распределения частиц внутри мембран в экспериментах по замораживанию – скальванию, внутренний липидный слой является истинной плазматической мембраной паразита, который распространяется вглубь на 1-2 мкм, образуя сетку, увеличивающую площадь поверхности паразита, по меньшей мере, в десять раз. Тегумент *F.hepatica* намного тоньше, имеет меньше выпячиваний, чем у шистозом и покрыт сверху обычным двойным слоем липидов. Как у шистозом, так и у фасциолид тонкий покров гликопротеинов имеет выдающиеся боковые цепочки из ганглиозидов и олигосахаридов, которые распространяются наружу от апикальной мембраны тегумента [24]. Функция этой структуры, называемой гликокаликсом не вполне ясна. Цитоплазма, окруженная мембранами тегумента, у шистозом содержит митохондрии и два основных включения: дисковидные тела и многослойные пузырьки. Дисковидные тела являются предшественниками густого плотного вещества цитоплазмы и поверхностного слоя. Они могут образовывать кристаллоподобные шипы на дорзальной поверхности самцов шистозом. Многослойные пузырьки состоят из концентрических завитков мембраны, которые мигрируют к поверхности и образуют наружный слой. Митохондрии в синцитиальном тегументе редкие, небольшие, имеют мало крист.

В тегументах шистозом и фасциолид ядра большинство митохондрий и рибосомы содержатся в подтегументных клетках (цитонах), расположенных рядом с мышечными слоями, которые лежат под синцитием тегумента. Цитоны связаны с синцитием через цитоплазматические каналы, содержащие многочисленные микротрубочки. Включения, синтезируемые в подтегументных клетках, образуются из аппарата Гольджи и транспортируются в синцитий через эти каналы. Этот процесс нарушается

ингибиторами синтеза белков или ядами, действующими на микротрубочки. Поверхность мембраны тегумента непрерывно замещается многослойными пузырьками, которые мигрируют в апикальную область синцития и сливаются с плазматической мембраной.

Для создания специфических антигельминтных препаратов необходимо изучение особенностей биохимии и молекулярной биологии структурных компонентов покровов трематод. Тегумент шистозом содержит несколько фосфолипидов. Больше всего присутствует фосфатидилхолин, достаточно высокий уровень фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилинозитола и цереброзидных гликолипидов [3]. Пальмитиновая и олеиновая жирные кислоты обнаруживаются в наибольших количествах. Эти молекулы получены от хозяев, так как шистозомы, подобно цестодам, не способны синтезировать холестерол или длинноцепочечные жирные кислоты *de novo*. Шистозомы не могут разрушать длинноцепочечные жирные кислоты путем β -окисления. Однако, они могут взаимопревращать и отщеплять полярные головки от фосфолипидов. Апикальная мембрана тегумента шистозом непрерывно замещается многослойными и дисковидными тельцами. Скорость обновления апикальной мембраны варьирует в пределах от нескольких часов до нескольких дней. Поверхность мембраны шистозом имеет широкий спектр ферментной активности, включая щелочную фосфатазу, Ca^{2+} -АТФазу и гликозил трансферазу [26]. Оуабаин-связывающие участки на поверхности тегумента указывают на присутствие Na^+/K^+ -АТФазы. У шистозом иммунологическими методами выявлено большое количество связанных белков. Некоторые погружены в мембрану тегумента, тогда как другие связаны с гликозилфосфатидилинозитолом. О функции этих поверхностных белков известно немного. Например, парамиозин выделен и описан после того, как были показаны его защитные свойства как антигена в тегументе [16]. Биохимические исследования антигенных белков показали, что поверхностные шипы состоят из актина, уложенного в паракристаллические структуры, и что в тегументе присутствует глутатион S-трансфераза.

На поверхности гликокаликса шистозом обнаружены различные углеводы, включая маннозу, глюкозу, галактозу, N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин и сialовую кислоту. Эти сахара связаны с гликолипидами и гликопротеинами тегумента, который содержит ферменты, необходимые для их биосинтеза. Поверхностные гликопротеины прикрепляются к наружному липидному слою через гликозилфосфатидилинозитол в ходе процесса, осуществляемого с помощью эндогенной фосфатидилинозитол-специфической липазы [22].

Церкарии шистозомы имеют другие характеристики тегумента, они подвергаются глубоким структурным и биохимическим превращениям во время и после проникновения в окончательного хозяина. Во время проникновения церкарии теряют свои хвосты и начинают сбрасывать поверхностные фибриллярные покровы. Отсоединение гликокаликса происходит после секреции протеаз на поверхности. Протеазы могут также играть роль в ходе проникновения в ткани хозяина [17,18]. Например, выделяемые секреты церкариев шистозом из ацетабулярных и головных желез увеличивают проницаемость кожи [31].

В течение часа после проникновения многослойные пузырьки начинают мигрировать из синцития к наружной поверхности тегумента. В это время многочисленные микро-

ворсинки образуются на наружной мембране тегумента, затем сбрасываются в процессе образования семислойной мембраны. Этот процесс сбрасывания белков может играть значимую роль в формировании иммунитета у хозяина к последующим вторжениям церкариев. Образование семислойной мембраны завершается в течение трех часов после проникновения. В этот момент тегумент шистозомулы и половозрелой стадии морфологически сходны, также как и состав их стероидов и фосфолипидов [8]. Некоторые поверхностные белки образуются на ранней стадии в значительно большем количестве, чем у взрослых шистозом, и многие поверхностные белки по-разному экспрессируются на поверхности половозрелых самцов и самок.

Эластазы церкариев шистозом (SmCE) считаются главными гистолитическими протеазами, участвующими в кожной инвазии. Причем исследования показали, что SmCE синтезируются только в развивающихся церкариях, у взрослых шистозом SmCE не обнаруживается. Разрушение этих эластаз с помощью определенных препаратов или вакцин может стать новым направлением в противогельминтной терапии [31].

Тегумент трематод структурно адаптирован к иммунному вторжению, абсорбции питательных веществ, ионному транспорту и взаимодействию с нижележащей нервно-мускульной системой. Многочисленные углубления на поверхности тегумента значительно увеличивают поверхность паразита, которая обеспечивает транспортную функцию. У свежесобранных из тканей хозяина шистозом эти углубления содержат эритроциты. У *F.hepatica* тегумент имеет меньше углублений, однако многочисленные впячивания эффективно увеличивают площадь поверхности. Двойной слой мембраны на поверхности тегумента у шистозом характерен только для кровяных трематод; виды, населяющие другие места обитания, включая *F.hepatica*, локализующиеся в желчных протоках, имеют стандартный липидный бислой.

Тегумент шистозом электрически сопряжен с нижележащими мышечными пучками, что позволяет передавать изменения в ионном и электрическом градиенте на поверхности паразита непосредственно на мышечные волокна, расположенные под ними. Прерывистые контакты, соединяющие эти два слоя тканей, по всей вероятности, обеспечивают морфологическое строение, благодаря которому поддерживается низкое сопротивление. Эта связь между поверхностной мембраной и нижележащими мышцами может играть значимую роль в способности паразита быстро отвечать на внешние воздействия, такие как механическое давление, градиент питательных веществ или ионов. Кроме того, шипы, которые расположены преимущественно на дорзальной поверхности трематод, могут служить опорными структурами, удерживающими паразита внутри кровеносного сосуда или, в случае с *F.hepatica*, внутри желчного протока. Некоторые исследователи считают, что местом действия противогельминтного препарата празиквантел являются бета-субъединицы потенциал зависимых кальциевых каналов тегумента [11,12].

Существуют многочисленные доказательства, подтверждающие роль тегумента шистозом в уклонении от иммунного ответа. Известно несколько стратегий уклонения, используемых шистозомами для избегания разрушающего действия эффекторов естественного иммунитета или иммунитета, обеспеченного введением вакцин [5]. Убедительные доказательства решающей роли тегумента в избегании иммунного ответа получены в исследованиях с нарушением

двойного слоя тегумента при использовании таких препаратов как празиквантел и оксамнихин, что приводило к разрушению паразита под действием иммунитета хозяина. Антитела, которые были токсичными для шистозом после действия данных соединений, не действовали при отсутствии нарушений тегумента [11]. Проведены исследования влияния препарата экидистена на тегумент при лечении гименолипедоза [1]. Уклонение от иммунного ответа хозяина обеспечивают несколько различных физических свойств и белков, ассоциированных с тегументом. Однако, какой из компонентов является решающим не ясно. Двойная мембрана апикальной поверхности тегумента у шистозом может обеспечивать замещение старой, или разрушенной в результате действия иммунитета, мембраны на новую за счет многослойных везикул. Двойная мембрана также может обеспечивать включение гликолипидов и гликопротеидов группы крови в покровы паразита, маскируя его от воздействия иммунитета [28]. Эта форма маскировки дополняется другой, относящейся к молекулярной мимикрии, когда молекулы, образованные паразитом, содержат эпитопы, подобные молекулам хозяина на поверхности. Эти белки включают, например, гомологи Na^+ -зависимого переносчика глюкозы SGLT1, который экспрессируется в большом количестве на поверхности апикальной мембраны тегумента у шистозом и фасциолид. Некоторые липидные компоненты мембраны, такие как лизофосфатидил холин также защищают организм за счет лизиса прикрепленных лейкоцитов хозяина [25]. На поверхности в большом количестве присутствуют ферменты, включая цистеиновую протеазу SmCL1, синтезируемые паразитом, которые способны разрушать белки хозяина. Некоторые из этих белков, возможно, способны разрушать иммуноглобулины хозяина [4]. Цистеиновые протеазы трематод являются ферментами пищеварения, например, катепсин В *S. mansoni* расщепляет человеческий гемоглобин, катепсин В *F. hepatica* - IgG и альбумины крови. Образующиеся аминокислоты могут быть захвачены имеющимися транспортерами. Катепсин L *F. hepatica* способен активно расщеплять коллаген, в связи с чем рассматривается его потенциальная роль в инвазии и проникновении через ткани хозяина. Имеются данные и о способности этих ферментов участвовать в модуляции иммунного ответа. Важное значение имеет изучение генома трематод и выявление специфических ферментных систем [19,23,30]. Тегумент шистозом также содержит многочисленные белки и гликопротеины, которые являются сильными иммуногенами [7,29]. Некоторые из них, включая ферменты гликолиза глицеральдегид-3Ф-дегидрогеназу, высвобождаются из тегумента и играют значимую роль в формировании иммунитета к реинфекции (стимулируют выработку антител, которые связываются с шистозомулами при инфицировании впоследствии).

Роль тегумента в поглощении питательных веществ можно оценить на основании структурных, биохимических и экологических особенностей. Многочисленные углубления и каналы обеспечивают огромную площадь поверхности для абсорбции, и тегумент у взрослых особей постоянно подвержен действию жидкостей хозяина, из которых паразит получает питательные вещества. Несколько ферментов, участвующих в абсорбции аминокислот, находятся в тегументе, а в некоторых случаях (например, лейцин аминоклепептидаза) эти ферменты отсутствуют в кишечнике. Как *S. mansoni*, так и *F. hepatica* могут жить при инкубировании *in vitro*, причем абсорбция питательных веществ через гастродермис не обнаруживается. Абсорбция глюкозы происходит

у личиночных стадий трематод, у которых отсутствует кишечник.

Получение энергии половозрелыми шистозомами полностью зависит от глюкозы в сыворотке крови хозяина. Поглощение глюкозы через тегумент происходит путем активного Na^+ -зависимого процесса с помощью переносчиков. Поток ионов Na^+ внутрь клетки поддерживается, по крайней мере, одним типом Na^+/K^+ -АТФазы в тегументе, что обеспечивает часть электрохимического потенциала для транспорта гексоз. Были клонированы два транспортера глюкозы шистозом. SGTP4 гомологичен переносчику глюкозы человека GLUT1. Это единственный переносчик, который найден у шистозомул и половозрелых шистозом (стадии, когда в окружающей среде присутствует глюкоза), он локализуется исключительно в тегументе. SGTP4 интегрирован внутри мембранных пузырьков, которые образуются в цитонах (подтегументных клетках). Другой транспортер глюкозы SGTP1 локализован исключительно в кишечнике. SGTP4 и SGTP1 экспрессировались с сохранением функции и охарактеризованы в системе ооцитов *Xenopus laevis* [27]. Такой экспериментальный подход может облегчить полное сравнение биохимии и фармакологии переносчиков глюкозы паразита и человека-хозяина и, возможно, выявить селективные ингибиторы глюкозного транспорта, что приведет к разработке антигельминтных препаратов.

Большая часть абсорбции глюкозы у самцов шистозом происходит через дорзальный тегумент, у самок таких различий не выявлено. Интересным аспектом поглощения глюкозы является то, что у червей, находящихся в паре (при копуляции), вся или большая часть глюкозы, полученная самкой, предоставляется самцу-партнеру. Кроме того, копулирующие пары поглощают больше глюкозы, чем не копулирующие шистозомы, хотя общая поверхность, обращенная к внешней среде у спаривающихся червей значительно меньше. Это увеличение поглощения глюкозы может быть результатом большего количества мест транспорта на дорзальной поверхности самца.

Поглощение аминокислот трематодами сначала происходит через тегумент. Поглощение аминокислот у *F. hepatica* происходит путем пассивной диффузии, т.к. является линейным в широком диапазоне концентраций и не наблюдается конкурентного ингибирования при использовании сходных аминокислот. У шистозом метионин, глутаминовая кислота, аргинин и аланин поглощаются через тегумент путем сочетания пассивной диффузии и системы переносчиков. Число различных систем поглощения аминокислот у шистозом не известно, хотя существуют данные о существовании двух или трех таких систем. Эти системы имеют высокое сродство с определенными аминокислотами. Поглощение метионина не ингибируется другими органическими соединениями и перемещение аминокислот к углероду, примыкающему к альфа-углероду, уменьшает аффинность транспортной системы.

Трематоды не синтезируют холестерол *de novo*, а получают его от хозяина. Поглощение через тегумент у самцов сначала происходит через дорзальную поверхность и затем перераспределяется по всему телу. Холестерол, подобно глюкозе, передается партнерам, находящимся в спаренном состоянии [9]. Другие липиды, включая церамиды, также быстро переносятся через тегумент. Поглощение может быть ограничено в некоторых участках мембраны на поверхности шистозом [20]. Особый интерес представляют кавеолоподобные микродомены, обнаруженные у самцов. У

других эукариот кавеолы выполняют функцию карманов, в которых происходит передача сигнала через связывающий белок, называемый кавеолин; у шистозом этот белок не обнаружен.

В ходе процесса трансформации из церкария в шистозому после проникновения в кожу хозяина шистозомы становятся высокопроницаемы для воды. При помещении в гипоосмотическую среду шистозомулы и взрослые шистозомы быстро набирают вес, затем медленно возвращаются к уровню контроля. Это демонстрирует возможности осморегуляции и интерпретируется как начальное осмотическое поглощение воды через тегумент, за которым следует снижение потока ионов из тканей. В гиперосмотической среде шистозомулы медленно теряют вес из-за осмотической потери воды. Как трематоды восстанавливают осмотический баланс не ясно, однако значимую роль может играть их хорошо развитая протонефридиальная система. Осморегуляция также может быть опосредована активным транспортом ионов через тегумент. У *S.mansoni* концентрация Na^+ во внеклеточной жидкости приблизительно равна концентрации в среде содержания в широком диапазоне концентраций. Концентрация Na^+ в тегументном синцитии, однако, поддерживается на постоянном уровне, который значительно ниже, чем во внеклеточной жидкости или наружной среде [26].

Апикальная мембрана тегумента шистозом и фасциолид имеет электрофизиологические свойства, похожие на таковые эпителия, способного переносить ионы. Тегумент более проницаем для K^+ , чем для Na^+ или Cl^- . Это общее свойство эпителия у позвоночных и беспозвоночных.

Трематоды выделяют конечные продукты метаболизма, такие как, лактат, аминокислоты, NH_4^+ и H^+ . Тегумент и протонефридиальные органы играют значимую роль в экскреции этих молекул. Уровень Na^+ внутри синцития тегумента повышается при повышении кислотности среды. Амилорид и низкое содержание Na^+ в среде влияют на восстановление после воздействия кислоты, что позволяет предположить существование системы обмена ионов Na^+ - H^+ в тегументе, которая играет значимую роль в уменьшении содержания H^+ [21].

Тегумент участвует в процессе восприятия и передачи сенсорных сигналов. Нервные волокна контактируют как с ресничными, так и безресничными клетками в тегументе, которые могут выполнять чувствительные функции. В тегументе шистозом и фасциолид расположены два или три типа чувствительных сосочков. На поверхности шистозом обнаруживаются антитела к индуцируемой синтазе оксида азота (iNOS). Оксид азота, образующийся в тегументе, может играть значимую роль в чувствительности или движении, включая изменение активности нижележащих мышечных волокон, которые формируют электрические соединения с тегументом. Из щеточной каймы *F.hepatica* выделены G белки. Возможно, они передают сигналы, в том числе химические, из окружающей среды. Однако, рецепторов, связанных с G белком в тегументе пока не обнаружено.

Все больше доказательств того, что тегумент играет значимую роль в передаче сигнала получают при изучении поведения партнеров при скрещивании. Половозрелые особи самцов и самок шистозом постоянно спариваются в сосудах хозяина. Показано, что развитие желточников у самок, решающего элемента в развитии яиц, может контролироваться веществами, выделяемыми самцом. Клетки желточников у неспаренных самок не дифференцированы и малочисленны.

Спаривание с самцом приводит к увеличению числа клеток желточников и инициирует окончательную дифференцировку определенного числа яиц. Этот процесс изучен с использованием (3H^+) меченого тимидина у самок. Показано, что фактор, вырабатываемый самцом, стимулирует синтез ДНК и митоз. Прерывание спаривания самца и самки в этот момент приводит к значительному снижению транскрипции, а возобновление спаривания – к восстановлению этого процесса. Окончательная дифференцировка также может быть стимулирована у самок непосредственным контактом поверхностей с небольшим сегментом самца, полученным из любого участка тела. Ацетоновый и другие экстракты из самца шистозом также стимулируют вителлоциты желточников у самок, что позволяет предположить, что ключевой регуляторный фактор может иметь липидную природу. Прямых доказательств участия стероидных гормонов в развитии вителлоцитов не имеется, однако, холестерин переносится от самца к самке шистозомы. Более того, недавно обнаружен рецептор стероидного гормона, который связывается с промоторными элементами главного гена p14, кодирующего белки скорлуповой оболочки яйца, и его транскрипция стимулируется экстрактом из самца. Обнаружена значимая роль TGF- β сигнального пути во взаимоотношениях самок и самцов шистозом и их отношениях с хозяином. Изучение этого пути может служить новым витком при разработке противогельминтных препаратов [14,15].

Тегумент шистозом также содержит ацетилхолиновые рецепторы и ацетилхолинэстеразы. Ацетилхолин является основным ингибирующим нейромедиатором в соматических мышцах шистозом. Ацетилхолинэстераза - фермент, который инактивирует ацетилхолин, ковалентно связан с апикальной мембраной тегумента через фосфатидилинозитол, быстро замещается *in vitro* после обработки ФИ-специфической фосфолипазой C. Расположение этого фермента на поверхности позволяет разрушать ацетилхолин хозяина в крови, защищая паразита от возможных дестабилизирующих воздействий на мышцы тела гельминта. Присутствие ацетилхолиновых рецепторов на поверхности тегумента предполагает очень высокий уровень взаимодействия и координации между тегументом и нижележащей соматической мускулатурой за счет электрического пути с низким сопротивлением, соединяющего эти ткани.

У трематод есть гастродерма и протонефридиальная система, которые являются местом обмена молекулами между паразитом и хозяином. Гастродерма состоит из рта, глотки, пищевода, который разветвляется на две слепозамкнутые ветви кишечника.

Кишечник состоит из одного слоя эпителиальных клеток, поддерживаемых тонким слоем продольных и кольцевых мышечных волокон. Эпителиальный слой является синцитиальным у шистозом и имеет клеточное строение у фасциолид. Площадь поверхности кишечника у шистозом и фасциолид увеличивается в 100 раз за счет микроворсинок и плейоморфных слоев.

Мирацидии и спорозисты (стадии, которые отсутствуют у окончательного хозяина) не имеют гастродермы. Эта структура появляется спустя 2-6 часов после проникновения в организм окончательного хозяина. *F.hepatica* начинает поглощать и разрушать ткани хозяина сразу при эксцистировании метацеркария. У появляющейся из цисты *F.hepatica*, по-видимому, содержатся ферменты, необходимые для проникновения через стенку кишечника хозяина во время миграции. При достижении печени незрелые сосальщики

начинают питаться клетками печени, и кишечник паразита трансформируется в орган пищеварения и абсорбции.

Шистозомы начинают питаться кровью хозяина спустя 4-6 часов после проникновения. *In vitro* незрелые стадии могут выживать в течение нескольких дней без эритроцитов, но их рост и развитие значительно замедлены. Самки поглощают значительно больше эритроцитов, чем самцы, в связи с потребностью в большем количестве аминокислот и белков, используемых при образовании яиц. Лизис и разрушение эритроцитов начинается в глотке с высвобождения плотных секреторных телец из железистых клеток в заднем конце глотки. Гемоглобин высвобождается из эритроцитов и поступает в кишечник, где подвергается расщеплению. Половозрелые *F.hepatica* поглощают большое количество эритроцитов, а также другие ткани хозяина, включая эпителий желчных протоков и слизистую оболочку. Разнообразные ферменты, участвующие в расщеплении и обработке пищевых компонентов, расположены в эпителиальных клетках гастродермы, включая несколько папаиноподобных цистеиновых протеаз, эстеразы, кислые фосфатазы и глюкозо-6-фосфатазу. Наиболее изученными ферментами, расщепляющими гемоглобин, являются папаиноподобная цистеиновая протеаза SmC11 и SmC12, которые присутствуют в клетках кишечного эпителия *S.mansoni*. Эти ферменты имеют более 50% аминокислотного сходства и принадлежат к отдельной группе папаиноподобных ферментов. SmC11 экспрессируется в кишечнике и тегументе и является родственным катепсинам F и W. SmC12 также присутствует в кишечнике, но может экспрессироваться в большом количестве в репродуктивных органах и более близок к катепсинам человека K, L и S. SmC12 также близко связан с катепсинами L1 и L2, которые обнаруживаются в пузырьках внутри эпителиальных клеток кишечника *F.hepatica*. Специфичность пептидаз может использоваться для разработки противогельминтных препаратов, ингибирующих эти ферменты. Другие пептидазы также обнаруживаются в кишечниках шистозом и фасциолид, но их специфическая роль не ясна. Гастродермальный эпителий шистозом, вероятно, является основным местом поглощения макромолекул питательных веществ, необходимых для роста, выживания и образования яиц. Механизмы, лежащие в основе их поглощения, не ясны. У *F.hepatica* в ограниченном объеме происходит эндоцитоз, у шистозом этот процесс не обнаружен [5].

Роль гастродермы в транспорте органических и неорганических ионов и регуляции объема не известна. У шистозом и *F.hepatica* побочные продукты расщепления эритроцитов собираются в гастродерме вместе с клеточными органеллами и макромолекулами, образованными в гастродерме. Эти вещества периодически удаляются в ходе процесса, который приравнивают к дефекации у высших типов животных.

В настоящее время известен один белок шистозом, связанный с кишечником, который сбрасывается в кровеносную систему. Этот белок участвует в уклонении от иммунитета хозяина, является крупным гликозилированным белком и известен под названием циркулирующий анодный антиген - circulating anodic antigen (CAA). Он связывается с компонентами системы комплемента хозяина C1q, однако не активирует его или его предшественника C1. Он может блокировать действие C1q на поверхностных белках шистозомы. У *F.hepatica* обнаружены защитные антигены - гликопротеины на поверхности кишечника. Поскольку эти белки ограничиваются поверхностями, которые не сталкиваются с непереваженными клетками крови, их часто называют скры-

тыми или защищенными антигенами. Их возможная роль в разработке вакцины изучается.

Так, например, разрабатываются вакцины для *S. mansoni*, используя антигены ее пищеварительного тракта: катепсин В и D. Вакцина, полученная на основе антигена катепсин В, привела к уменьшению количества гельминтов в зараженных мышцах на 84% [6].

Трематоды имеют высокоразвитую протонефридальную систему, которая анатомически отделена от тегумента и гастродермы. У шистозом эта система состоит из пламенных клеток, которые образуются в точках разветвления вдоль экскреторных каналов. Эти структуры анатомически локализованы с использованием антител к кальциневрину и Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеиновой фосфатазе, которая является мишенью для некоторых циклоспоринов. На основе гистохимических исследований с использованием антител к этим белкам показано, что число пламенных клеток у шистозом увеличивается от двух при развитии церкария, до восьми у шистозомулы и до нескольких сотен у половозрелых особей. Непосредственные физиологические и биохимические данные указывают на значимую роль этих систем в процессах выделения и осморегуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махмудова Л.Б. Опыт использования экдистена в лечении гименолепидоза / Л.Б Махмудова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2012 - № 1. - С. 45-47.
2. Чебышев Н.В., Ларина С.Н., Беречкидзе И.А., Сахарова Т.В., Молодожикова Н.М.// Georgian Medical News 2018; 9 (282): 129-133.
3. Berriman M. et al. The genome of the blood fluke *Schistosoma mansoni* // Nature 2009; 7253: 352-358.
4. Cesari I.M., Simpson A.J.G., Evans W.H. Properties of a series of tegumental membrane-bound phosphohydrolase activities of *Schistosoma mansoni*. Biochem. J. 1991; 198: 467-473.
5. Corte's A., Sotillo J., Muñoz-Antoli C., Molina-Dura'n J., Guillermo E., Toledo R. Antibody trapping: A novel mechanism of parasite immune evasion by the trematode *Echinostoma caproni* // PLoS Neglected Tropical Diseases 2017; 11(7):e0005773.
6. Figueiredo BC, Ricci ND, de Assis NRG, de Moraes SB, Fonseca CT and Oliveira SC. Kicking in the guts: *Schistosoma mansoni* digestive tract proteins are potential candidates for vaccine development. Front. Immunol. 2015; 6:22.
7. Fitzsimmons CM, Jones FM, Stearn A, Chalmers IW, Hoffmann KF, et al. The *Schistosoma mansoni* Tegumental-Allergen-Like (TAL) Protein Family: Influence of Developmental Expression on Human IgE Responses. PLoS Negl Trop Dis 2012; 6(4): e1593.
8. Furlong, S.T., Caulfield J.P. *Schistosoma mansoni*: sterol and phospholipid composition of cercariae, schistosomula and adults. Exp. Parasitol. 1988; 65: 222-231.
9. Haseeb, M. A., Eveland, L. K. and Fried, B. The uptake, localization and transfer of [¹⁴C]-cholesterol in *Schistosoma mansoni* males and females maintained in vitro. Comp. Biochem. Physiol. 1985; 82A: 421-423.
10. Hotez P.J., Aksoy S. PLOS Neglected Tropical Diseases: Ten years of progress in neglected tropical disease control and elimination ... More or less // PLoS Neglected Tropical Diseases 2017; 11(4):e0005355.
11. Jeziorski Michael C., Greenberg Robert M. Voltage-gated calcium channel subunits from platyhelminths: Potential role in praziquantel action. Int J Parasitol. 2006; 36(6): 625-632.

12. Jong-Yil Chai. Praziquantel Treatment in Trematode and Cestode Infections: An Update. *Infect Chemother*. 2013; 45(1): 32-43.
13. Khieu V., Fürst T., Miyamoto K., Tai-SoonYong, Jong-YilChai, RekolHuy, Sinuon Muth, Odermatt P. Is *Opisthorchis viverrini* Emerging in Cambodia?// *Advances in Parasitology* 2019; 103: 31-73.
14. Lorsuwanarat N. et al. The anthelmintic effect of plumbagin on *Schistosoma mansoni* // *Exp. Parasitol.* 2012; 133(1): 18–27.
15. LoVerde Philip T., Osman Ahmed, Hinck Andrew. *Schistosoma mansoni*: TGF- β Signaling Pathways. *Exp Parasitol.* 2007; 117(3): 304-317.
16. Matsumoto, Y., Perry, G., Levine, R. J. C., Blanton, R., Mahmond, A. A. F. and Aikawa, M. Paramyosin and actin in schistosomal teguments. *Nature* 1988; 333: 76-78.
17. McKerrow, J.H., Doenhoff, M.J. Schistosome proteases. *Parasitol.* 1988;334-340.
18. McKerrow, J. H., Newport, G. and Fishetson, Z. Recent insights into the structure and function of a larval proteinase involved in host infection by a multicellular parasite. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1991; 119-124.
19. Merrick J.M. et al. The *Schistosoma mansoni* gene index: gene discovery and biology by reconstruction and analysis of expressed gene sequences // *J Parasitol.* 2003; 89(2): 261–269.
20. Moffat, D., Kusel, J.R. Fluorescent lipid uptake and transport in adult *Schistosoma mansoni*. *Parasitology* 1992; 105: 81-89.
21. Pax, R.A., Bennett, J.L. Studies on intrategumental pH and its regulation in adult male *Schistosoma mansoni*. *Parasitology* 1990; 101: 219-226.
22. Pearce, E.J., Sher A. Three major surface antigens of *Schistosoma mansoni* are linked to the membrane by glycosylphosphatidylinositol. *J. Immunol.* 1989; 142: 979-984.
23. Protasio A. V et al. A systematically improved high quality genome and transcriptome of the human blood fluke *Schistosoma mansoni*. // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6(1): e1455.
24. Proudfoot, L., Kusel, J.R., Smith, H.V., Kennedy, M.W. Biophysical properties of the nematode surface. In: *Parasitic Nematodes--Antigens, Membranes and Genes* (ed. Kennedy, M.W.), Taylor and Francis, London: 1991; 1-26.
24. Remold, H. G., Mednis, A., Hein, A. and Caulfield, J. P. Human monocyte-derived macrophages are lysed by schistosome of *Schistosoma mansoni* and fail to kill the parasite after activation with interferon gamma. *Am. J. Pathol.* 1988; 131: 146-155.
26. Simpson, A. J. G., Schryer, M. D., Cesari, I. M., Evans, W. H. and Smithers, S. R. Isolation and partial characterization of the tegumental outer membrane of adult *Schistosoma mansoni*. *Parasitology* 1981; 83: 163-177.
27. Skelly, P. J., Kim, J. W., Cunningham, J. and Shoemaker, C.B. Cloning, characterization, and functional expression of cDNAs encoding glucose transporter proteins from the human parasite *Schistosoma mansoni*. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 4247-4253.
28. Uglem, G.L., Lee, K.J. *Proterometra macrostoma* (Trematoda: Azygiidae): functional morphology of the tegument. *Int. J. Parasitol.* 1985; 15: 61-64.
29. Verjovski-Almeida S. et al. Transcriptome analysis of the acoelomate human parasite *Schistosoma mansoni* // *Nat Genet.* 2003; 35(2): 148–157.
30. Young N.D., Gasser R.B. *Opisthorchis viverrini* Draft Genome – Biomedical Implications and Future Avenues // *Advances in Parasitology* 2018; 101: 125-148.
31. Yong Yang, Yun jun Wen, Ya Nan Cai, Isabelle Vallée, Pascal Boireau, Ming Yuan Liu, Shi Peng Cheng. Serine proteases of parasitic helminth. *Korean J Parasitol.* 2015; 53(1): 1–11.

SUMMARY

STRUCTURAL, MOLECULAR AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE TREMATODE TEGUMENT AND OF ANTHELMINTIC DRUGS DEVELOPMENT (REVIEW)

Larina S., Burdaev N., Berechikidze I., Lazareva J., Degtyarevskaya T.

The First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov, Russia

Helminth infestations, including trematodoses, are a group of the most common diseases in the world. Trematodoses cause significant damage to human health, lead to various complications, which also causes significant economic damage. To develop effective anthelmintic drugs, it is necessary to study the structure and physiology of parasites and interaction with the host body. To create specific anthelmintic drugs, it is necessary to study the features of biochemistry and molecular biology of the structural components of the covers of trematodes. The is important role of the tegument in the evasion of the immune response. The trematode tegument antigens are good candidates for the development of anthelmintic vaccines. It is important to study the trematode genome and identify specific enzyme systems. Proteases of tegument of trematodes are digestive enzymes that can destroy the immunoglobulins of the host to modulate the immune response. Identification of specific differences in protein and enzyme systems will create more effective drugs for the treatment of helminthiasis.

Keywords: tegument of trematode, anthelmintic drugs, helminthiasis.

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРНЫЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКРОВОВ ТРЕМАТОД И ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТКИ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

Ларина С.Н., Бурдаев Н.И., Беречикидзе И.А., Лазарева Ю.Б., Дегтяревская Т.Ю.

Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

Гельминтные инвазии, в том числе, трематодозы представляют собой группу наиболее распространенных заболеваний во всем мире. Трематодозы приносят значительный ущерб здоровью людей, приводят к различным осложнениям, что наносит значительный экономический ущерб. Для разработки эффективных антигельминтных препаратов необходимо изучение особенностей строения и физиологии паразитов и их взаимодействия с организмом хозяина. Для создания специфических антигельминтных препаратов необходимо изучение особенностей биохимии и молекулярной биологии структурных компонентов покровов трематод. Показана роль тегумента шистозом в уклонении от иммунного ответа. Антигены тегумента трематод являются хорошими кандидатами для разработки антигельминтных вакцин. Важное значение имеет изучение генома трематод и выявление специфических фермент-

ных систем. Цистеиновые протеазы тегумента трематод являются ферментами пищеварения, способны разрушать иммуноглобулины хозяина, модулировать иммунный ответ. Выявление специфических различий белковых и ферментных систем позволит создать более эффективные препараты для терапии гельминтозов.

რეზიუმე

ტრემატოდების საფარველის სტრუქტურული, მოლეკულური და ფუნქციური თავისებურებები და ანტიჰელმინთური პრეპარატების შემუშავების შესაძლებლობები

ს.ლარინა, ნ.ბურდაგვი, ი.ბერენიკიძე, იუ.ლაზარევა, ტ. დეგტიარეცკაია

მოსკოვის ი. სენენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

ჰელმინთური ინვაზიები, მათ შორის – ტრემატოდოზები, მსოფლიოში ყველაზე გავრცელებულ დაავადებათა ჯგუფს წარმოადგენს. ტრემატოდოზები

მნიშვნელოვანი ზიანის მომტანია ადამიანთა ჯანმრთელობისათვის, იწვევს სხვადასხვა გართულებას, რასაც მნიშვნელოვანი ეკონომიკური ზიანიც მოსდევს. ეფექტური ანტიჰელმინთური პრეპარატების შემუშავებისათვის აუცილებელია პარაზიტების აღნაგობისა და ფიზიოლოგიის, ასევე, მასპინძელ ორგანიზმთან ურთიერთქმედების, ტრემატოდების ბიოქიმიის თავისებურებების და მათი საფარველის სტრუქტურული კომპონენტების მოლეკულური ბიოლოგიის შესწავლა. სტატიაში ნაჩვენებია შისტოსომების ტევუმენტის როლი იმუნური პასუხისაგან თავის აცილებაში. ტრემატოდების ტევუმენტის ანტისხეულები კარგი სამიზნეა ანტიჰელმინთური ვაქცინების შემუშავებისათვის. მნიშვნელოვანია ტრემატოდების გენომის შესწავლა და სპეციფიკური ფერმენტული სისტემების გამოვლენა. ტრემატოდების ტევუმენტის ცისტეინური პროტეაზები საჭმლის მომწელებელი ფერმენტებია, რომელთაც შეუძლიათ მასპინძელი ორგანიზმის იმუნოლოგიური დაზიანების დაზიანების და იმუნური პასუხის მოდულირება. ცილოვანი და ფერმენტული სისტემების სპეციფიკური განსხვავებების გამოვლენა შესაძლებელს გახდის, შეიქმნას ეფექტური პრეპარატები ჰელმინთოზების მკურნალობისათვის.

МИКРОБНАЯ СТРУКТУРА СЛИЗИСТОЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹Кобшавидзе Н.Д., ²Чиквиладзе Д.П., ³Гаччиладзе Х.Э., ³Микеладзе М.Л.

¹ООО «Имедис Клиника», Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, направление патологии и судебной медицины, департамент микробиологии, Грузия

Несмотря на усилия и значительные успехи научного и практического акушерства, частота преждевременных родов не характеризуется тенденцией к снижению. Одним из важнейших аспектов постоянного изучения является риск развития гнойно-септических инфекций после преждевременных родов, частота которых по сей день не снижается [1-4]. Таким образом, недоношенные дети относятся к группе особого риска по развитию заболеваний в ранний и поздний неонатальные периоды и неонатальной смертности, причём среди недоношенных детей доля инфекционных заболеваний, которые могут привести к летальному исходу в 15-20 раз выше, чем среди доношенных [5-7].

Особую опасность и значимость в неонатальном периоде представляют инфекции, вызванные госпитальными микроорганизмами.

Среди факторов, способствующих развитию нозокомиальных инфекций, большое значение придаётся использованию инвазивных лечебных и диагностических процедур, таких, как уретральные катетеры, эндотрахеальные трубки, аппараты искусственного дыхания, многократные гемотрансфузии.

Согласно данным современной медицинской литературы одно из лидирующих мест среди госпитальных инфекций у

новорожденных, и в первую очередь у недоношенных детей, занимают инфекционные заболевания органов дыхания [8-11].

Исходя из вышеизложенного и учитывая, что пневмония у новорожденных весьма частое осложнение раннего неонатального периода, целью данного исследования явилось изучение особенности микробной колонизации слизистой дыхательных путей у недоношенных новорожденных.

Материал и методы. В отделении направления критической медицины новорожденных ООО «Имедис Клиника» с целью выявления микробной контаминации слизистой дыхательных путей проведен качественный и количественный микробиологический анализ 124 недоношенных новорожденных, среди них с гестационным возрастом 24-28 недель был 51 (41,13%), а с гестационным возрастом 29-36 недель - 73 (58,87%) новорожденных. В момент рождения масса тела новорожденных, в среднем, составляла 1320 граммов. Из 124 недоношенных новорожденных мужского пола было 75 (60,48%), женского - 49 (39,52%). Для идентификации выделенных микробных штаммов применялись современные методы микробиологического исследования. Микробиологические исследования проводились в первые 72 часа после рождения и на 14 и 30 сутки неонатального периода. Для исследования производили забор матери-

ала стерильным тампоном со слизистой зева и аспират из трахеи. Определение чувствительности/резистентности к антибиотикам разных групп проводилось с использованием дискодиффузионного метода и метода серийных разведений на твердой питательной среде [12].

Результаты и их обсуждение. Результаты микробиологического исследования проб, взятых со слизистой дыхательных путей новорожденных представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что микробная колонизация дыхательных путей новорожденных в первые 72 часа после рождения была установлена только у 20,97% детей, а у 79,03% новорожденных дыхательные пути были свободны от микроорганизмов. В этот промежуток времени, в основном, отмечалось выделение грамположительной микрофлоры - 24 (92,31%), среди которой в большинстве случаев были штаммы *S. haemolyticus* - 22 (84,62%), в то время как, грамотрицательная микрофлора была представлена только

2 (97,69%) штаммами *E.coli*. Выделенные стафилококковые штаммы проявляли хорошую чувствительность к ванкомицину, рифампицину, линкозиду и производным фузидиевой кислоты.

Следует отметить, что к 14 суткам с момента рождения у недоношенных новорожденных степень микробной колонизации дыхательных путей увеличилась почти в 3 раза. Микробный рост не выявлен у 41,94% недоношенных новорожденных, в то время, как микробная колонизация зева увеличилась в 3 раза, а трахеи - почти в 2 раза.

Что касается микробной колонизации недоношенных новорожденных к 30 суткам с момента рождения, то в данном случае, степень микробной колонизации дыхательных путей увеличилась незначительно, при этом микробный рост отсутствовал у 33,06% новорожденных. По сравнению с 14 сутками с момента рождения, степень микробной колонизации трахеи в данный отрезок времени увеличилась почти

Таблица 1. Результаты микробиологических исследований дыхательных путей новорожденных в течении первого месяца жизни

	Мазки, взятые из дыхательных путей новорожденных (n=124)					
	на 3 сутки		на 14 сутки		на 30 сутки	
Микробный рост	26	20,97%	72	58,06%	83	66,94%
Микробного роста нет	98	79,03%	52	41,94%	41	33,06%
Грамположительные микроорганизмы	24	92,31%	59	81,94%	39	46,99%
Грамотрицательные микроорганизмы	2	7,69%	13	18,06%	44	53,01%
	Мазок из зева (n=81)		Мазок из зева (n=73)		Мазок из зева (n=75)	
Микробный рост	19	23,46%	59	80,82%	61	81,33%
Микробного роста нет	62	76,54%	14	19,18%	14	18,67%
	Аспират из трахеи (n=43)		Аспират из трахеи (n=51)		Аспират из трахеи (n=49)	
Микробный рост	7	16,28%	13	25,49%	22	44,90%
Микробного роста нет	36	83,72%	38	74,51%	27	55,10%

Таблица 2. Микробная структура и спектр антибиотикоустойчивости дыхательных путей недоношенных новорожденных на 14 сутки жизни

Вид микроорганизма	абс. количество n=72		Чувствительность к антибактериальным препаратам
	частота выделения	%	
<i>S. haemolyticus</i> (коагулазаотрицательный)	52	72,22	ванкомицин, рифампицин, линкомицин, производные фузидиевой кислоты
<i>S. epidermidis</i> (коагулазаотрицательный)	7	9,72	ванкомицин, рифампицин, линкомицин, производные фузидиевой кислоты
<i>E. coli haemolyticus</i>	4	5,56	цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефепим, меропенем, цiproфлоксацин, амикацин, амоксициллин-клавуланат
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	4,17	цефтазидим, цефоперазон-сульбактам, цефепим, амикацин
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2,78	цефтазидим, цiproфлоксацин, котримоксазол
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2,78	цефоперазон-сульбактам, цефтазидим, амоксициллин-клавуланат, имипенем, гентамицин, цефепим, меропенем, цiproфлоксацин, амикацин
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2,78	цефоперазон-сульбактам, имипенем

Таблица 3. Микробная структура и спектр антибиотикочувствительности дыхательных путей недоношенных новорожденных на 30 сутки жизни

Вид микроорганизма	абс. количество n=83		Чувствительность к антибактериальным препаратам
	частота выделения	%	
<i>Sthaphylococcus haemolyticus</i>	22	26,51	рифампицин, ванкомицин, линкомицин, производные фузидиевой кислоты
<i>Streptococcus viridans</i>	6	7,23	ципрофлоксацин, ванкомицин, хлорамфеникол
<i>Streptococcus spp.</i>	2	2,41	ванкомицин
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	21,69	цефоперазон, имипенем, цiproфлоксацин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	19,28	цефтазидим, цефепим, цiproфлоксацин
<i>E. coli</i>	12	14,46	цефоперазон-сульбактам, гентамицин, амикацин, амоксациллин-клавуланат, цефтазидим, цiproфлоксацин, меропенем, имипенем
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	8,43	Ко-тримоксазол, цiproфлоксацин

в 2 раза, а степень микробной колонизации зева - незначительно.

Микроорганизмы разных видов выделялись в количестве 10^3 - 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ). На 14 сутки с момента рождения у 124 недоношенных детей было выделено 72 (58,06%) различных микробных штамма. Микробная структура по частоте выделения микроорганизмов была следующей: коагулазаотрицательные гемолитические стафилококки (*S. haemolyticus*) - 52 (72,22%), эпидермальные стафилококки (*S. epidermidis*) - 7 (9,72%), гемолитические кишечные палочки (*E.coli haemolyticus*) - 4 (5,56%), неферментирующие микроорганизмы - палочка сине-зелёного гноя (*Pseudomonas aeruginosa*) - 3(4,17%), *Stenotrophomonas maltophilia* - 2 (2,78%), *Acinetobacter baumannii* - 2 (2,78%); и *Klebsiella pneumoniae* - 2 (2,78%). В этот промежуток времени выделение грамположительной микрофлоры (59 микробных штаммов) превалировало над выделением грамотрицательной микрофлоры (13 микробных штаммов) в 4,5 раза. Изучение антибиотикочувствительности/резистентности выделенных микробных штаммов выявило высокий уровень чувствительности к ванкомицину, рифампицину, производным фузидиевой кислоты и линкозидам (таблица 2).

Микробиологические исследования проведены недоношенным новорожденным и на 30 сутки после рождения. В результате исследования выделено 83 (66,94%) штамма разных видов микроорганизмов. По частоте выделения микроорганизмы расположились в следующем порядке: грамположительные микроорганизмы - *Sthaphylococcus haemolyticus* - 22 (26,51%), *Streptococcus viridians* - 6 (7,23%) и *Streptococcus spp.* - 2 (2,41%); грамотрицательные микроорганизмы - *Klebsiella pneumoniae* - 18 (21,69%), *Pseudomonas aeruginosa* - 16 (19,28%), *E. coli* - 12 (14,46%) и *Stenotrophomonas maltophilia* - 7 (8,43%). Данные представлены в таблице 3.

Таким образом микробиологические исследования, проведенные в отделении критической медицины среди недоношенных новорожденных в конце первого месяца жизни, показали, что в микробной структуре, выделенной со слизистой дыхательных путей, происходят видовые и количественные изменения. В частности, представители грамотрицательной микрофлоры, в особенности микроорганизмы родов *Klebsiella* и *Pseudomonas* доминировали над некоторыми представителями грамположительной микрофлоры. Следует также отметить, что выделенные микроорганизмы

обладали высокой степенью чувствительности в основном к препаратам третьего поколения цефалоспоринов, карбапенемам, аминогликозидам и фторхинолонам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed A.H., Sands L.P. Effect of pre- and post discharge interventions on breastfeeding outcomes and weight gain among premature infants //J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2016; 39(1): 53-63.
2. Honest H., Forbes C.A., Duree K.H. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling // Health Technol. Assess 2014; 13: N(43); 1-127.
3. ACOG Practice Bulletin N120: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery // Obstet Gynecol. 2015; 117(6): 1472-1483.
4. Ancel P.Y. Epidemiology of preterm //Rev. Prect. 2014; 62(3): 362-365.
5. Парыгина О.Н., Обухова Т.М. Внутрибольничная заболеваемость в отделениях второго этапа выхаживания новорожденных. Сибирский медицинский журнал 2014; 7: 83-85.
6. Шилова В.П., Розанова С.М., Кырф М.В. Формирование микрофлоры новорожденных в условиях родильных домов и отделений патологии новорожденных. //Клинич. лаборат. диагностика 2013; 10: 37-40.
7. Sohn A.H., Garrett D.O., Sinkowitz-Cochran R.L., Grohskopf L.A., Levine G.L. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence surgery //J. Pediatr. 2011; 139: 21-827.
8. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A., Wright I.L., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A., Lemows J.a., Donovan E.F., Stark A.R. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHG Neonatal Research Network //J. Pediatrics 2012; 110: 285-290.
9. Stover B.H., Shulman S.T., Bratcher D.F., Brody M.T., Levine G.L., Jarvis W.R. Nosocomial infection rates in US children's hospital neonatal and pediatric intensive care unit. UI. Infect control 2012; 29: 152-157.
10. Aly H., Badawy M., El-kholy A., Nabie R., Mohmed A. Randomized, Controlled Trial on Tracheal colonization of Ventilated Infants: can Gravity Prevent Ventilator-Associated Pneumonia? // Pediatrics 2014; 122: 770-774.

11. Canadian Critical Care Trails Group A Randomized Trail of diagnostikc Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia. // Eng. J. Med. 2014; 355: 2619-1630.

12. მ. კერესელიძე. კლინიკური ბაქტერიოლოგია. მეთოდოლოგიური სახელმძღვანელო-ცნობარი, თბ.: 2013; 259.

SUMMARY

THE MICROBIAL STRUCTURE OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE RESPIRATORY TRACT IN PREMATURE INFANTS

¹Kobeshavidze N., ²Chikviladze D., ²Gachechiladze Kh., ²Mikeladze M.

¹LTD "Imedis Clinica", Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Direction of Pathology and Forensic Medicine, Department of Microbiology, Georgia

This article presents the results of a microbiological study of microbial contamination of the respiratory tract mucosa of 124 premature newborns with different gestational age (24-28 and 29-36 weeks) who are in the critical medicine department of LTD "Imedis Clinica", Tbilisi.

For the study, modern methods of qualitative and quantitative microbiological analysis were used, as well as the determination of the sensitivity/resistance of the isolated microorganisms to antibiotics using standard disks by the discdiffusion method and the serial dilution method on solid nutrient media, which were performed on newborns for the first 72 hours, on days 14 and 30.

In the first 72 hours microbial colonization was established only in 20.97% of children, and in 79.03% the airways were free from microorganisms. During this period, there was mainly release of gram-positive micro flora (92.31%), among which mainly strains of *S. haemolyticus* were detected, while gram-negative micro flora was represented by only 2 (97.69%) strains of *E. coli*.

By 14 days of life, microbial colonization of the respiratory tract of premature newborns increased almost 3 times.

Microbial growth was not detected in 41.94% of children. During this period, the microbial colonization of the pharynx increased 3 times, and the trachea almost 2 times, and such genera of microorganisms as *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenostrophomina maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* appeared. By the 30th day from the moment of birth, the degree of microbial colonization of the respiratory tract in premature newborns increased slightly.

Thus, microbiological studies of the microbial structure of the respiratory tract mucosa of premature newborns at the end of the first month have shown that specific and quantitative changes occur in the microbial structure. In particular, representatives of gram-negative microflora, especially microorganisms of the genera *Klebsiella* and *Pseudomonas*, dominated over representatives of gram-positive micro flora. The isolated microorganisms had a high degree of sensitivity to third-generation drugs of cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides and fluoroquinolones.

Keywords: premature newborns, microbial structure, respiratory tract, antibiotic sensitivity.

РЕЗЮМЕ

МИКРОБНАЯ СТРУКТУРА СЛИЗИСТОЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹Кобешавидзе Н.Д., ²Чиквиладзе Д.П., ²Гачечиладзе Х.Э., ²Микеладзе М.Л.

¹ООО «Имедис Клиника», Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, направление патологии и судебной медицины, департамент микробиологии, Грузия

В статье приведены результаты микробиологического исследования микробной контаминации слизистой дыхательных путей 124 недоношенных новорожденных с разным гестационным возрастом (24-28 и 29-36 недель), находящихся в отделении критической медицины ООО «Имедис Клиника» г. Тбилиси. Для исследования использованы современные методы качественного и количественного микробиологического анализа; определение чувствительности/резистентности выделенных микроорганизмов к антибиотикам выполнено с помощью стандартных дисков диско-диффузионным методом и методом серийных разведений на твердой питательной среде, которые проводились новорожденным в первые 72 часа, на 14 и 30 сутки после рождения. В первые 72 часа микробная колонизация установлена только у 20,97% детей, а у 79,03% дыхательные пути были свободны от микроорганизмов. В этот промежуток времени в основном отмечалось выделение грамположительной микрофлоры (92,31%), среди которой преобладали штаммы *S. haemolyticus*, в то время как грамотрицательная микрофлора была представлена только 2 (97,69%) штаммами *E. coli*. К 14 суткам жизни микробная колонизация дыхательных путей

недоношенных новорожденных увеличилась почти в 3 раза. Микробный рост не выявлен у 41.94% детей. В этот промежуток времени микробная колонизация зева увеличилась в 3 раза, а трахеи почти в 2 раза, причем стали выделяться такие роды микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenostrophomina maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. К 30 суткам с момента рождения степень микробной колонизации дыхательных путей у недоношенных новорожденных увеличилась незначительно.

Таким образом, микробиологические исследования микробной структуры слизистой дыхательных путей недоношенных новорожденных в конце первого месяца жизни показали, что в микробной структуре происходят видовые и количественные изменения, в частности представители грамотрицательной микрофлоры, в особенности микроорганизмы родов *Klebsiella* и *Pseudomonas*, доминировали над некоторыми представителями грамположительной микрофлоры. Выделенные микроорганизмы обладали высокой степенью чувствительности к препаратам третьего поколения цефалоспоринов, карбапенемам, аминогликозидам и фторхинолонам.

რეზიუმე

დღენაკლული ახალშობილების სასუნთქი გზების ლორწოვანის მიკრობული სტრუქტურა

¹ნ.კობეშაეძე, ²ღ.ჩიკვილაძე, ³ზ.გაჩეჩილაძე, ⁴მ.მიქელაძე

¹შ.პ.ს. “იმედის კლინიკა”, თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიის და სასამართლო მედიცინის მიმართულება, მიკრობიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

სტატიაში მოყვანილია ქ. თბილისის “იმედის კლინიკის” კრიტიკული მედიცინის განყოფილებაში მოთავსებული სხვადასხვა გესტაციური ასაკის (24-28 და 29-36 კვირის) 124 დღენაკლული ახალშობილის სასუნთქი გზების ლორწოვანის მიკრობიოლოგიური კვლევის შედეგები. კვლევაში გამოყენებული იყო სახეობრივი და რაოდენობრივი მიკრობიოლოგიური ანალიზის თანამედროვე მეთოდები და სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკების მიმართ მგრძობელობა/რეზისტენტობის განსაზღვრა დისკოდიფუზური, სტანდარტული დისკების გამოყენებით, და სერიული განზავების მეთოდები მყარ საკვებ ნიადაგზე. ეს გამოკვლევები უტარდებოდა ახალშობილებს დაბადებიდან პირველ 72 საათის შემდეგ, მე-14 და 30-ე დღეზე. დაბადებიდან პირველი 72 საათის შემდეგ მიკრობული კოლონიზაცია დაუდგინდა მხოლოდ 20,97% ბავშვს, ხოლო ახალშობილების სასუნთქი გზები 79,03%-ში არ იყო

კონტამინირებული მიკროორგანიზმებით. დროის ამ მონაკვეთში ძირითადად გამოიყოფოდა გრამდადებითი მიკროფლორა (92,31%), რომელთა შორის პრევალირებდნენ *S.haemolyticus*-ის შტამები. გრამუარყოფითი მიკროფლორა წარმოდგენილი იყო *E.coli*-ს მხოლოდ 2(7,69%) შტამით. დაბადებიდან მე-14 დღეს დღენაკლული ახალშობილების სასუნთქი გზების მიკრობულმა კოლონიზაციამ მოიმატა თითქმის 3-ჯერ. მიკრობული ზრდა არ იყო გამოვლენილი ახალშობილთა 41,94%-ში. ამ პერიოდში ხახის მიკრობული კოლონიზაცია მომატებული იყო 3-ჯერ, ტრაქეის კი თითქმის 2-ჯერ. აღსანიშნავია, რომ ადგილი ჰქონდა შემდეგი მიკროორგანიზმების გამოყოფას: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* და *Klebsiella pneumonia*. დღენაკლულ ახალშობილებში დაბადებიდან 30-ე დღეზე სასუნთქი გზების მიკრობული კოლონიზაციის ხარისხმა უმნიშვნელოდ მოიმატა.

ამრიგად, დღენაკლული ახალშობილების სასუნთქი გზების ლორწოვანის მიკრობული სტრუქტურის შესწავლამ, სიცოცხლის პირველი თვის ბოლოს გეინვენა, რომ მიკრობულ სტრუქტურაში მიმდინარეობს სახეობრივი და რაოდენობრივი ცვლილებები. კერძოდ, ადგილი აქვს გრამუარყოფითი მიკროფლორის, სახელდობრ კლებსიელას და ფსევდომონას გვარის მიკროორგანიზმების დომინირებას გრამდადებითი მიკროფლორის ზოგიერთი წარმომადგენლის მიმართ. გამოყოფილი მიკროორგანიზმები გამოირჩეოდნენ ანტიბიოტიკომგრძობელობის მაღალი ხარისხით ცეფალოსპორინების მესამე თაობის პრეპარატების, კარბაპენემების, ამინოგლიკოზიდების და ფტორქინოლონების მიმართ.

BRAIN INTEGRATED ACTIVITY IN MEDICAL STUDENTS UNDER CONDITIONS OF ADAPTATION TO PSYCHOEMOTIONAL STRESS

Marakushin D., Chernobay L., Vasylieva O., Morozov O., Korobchanskij P.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Numerous studies of recent years have shown that emotional stress has a positive biological significance, aimed at activating the behavior of an individual to achieve a useful adaptive result only at the initial stage of its development [6]. But with prolonged psychoemotional overload, emotional stress can cause neurotic reactions, that are characterized by a violation of the adequacy of behavior in specific conditions and existing body needs [4]. The most promising direction in the study of the peculiarities of an adaptation syndrome development in conditions of stress of different origins is a research in human [2]. The solution of the tasks of improving the quality of training specialists in modern conditions is associated with increased requirements for cognitive activity of students, a constant complication of academic disciplines, which leads to psychoemotional stress strengthening and the development of emotional and stress states in students during the process of training [7]. Especially increased requirements to the level of mental performance and mental health of students are present at junior courses, which are associated with

the transition of student's body to a qualitatively new level of functioning that provides an opportunity for this activity [8]. At that time, a number of scientific works have been published on these issues. But the abundance and contradiction of the facts do not allow forming a holistic view of the possible pathogenetic mechanisms of the effects of emotional and stressing states. This makes impossible to develop scientifically grounded actions in the direction of reducing the negative impact of these factors and increase the individual sustainability and the development of human adaptation to their inevitable effects.

The aim of the study - Proceeding from the necessity of developing the means for assessing the general nonspecific stability of the organism, as well as for the integrity and consistency between the mechanisms of adaptation of different levels, an attempt was made to study the peculiarities of the spatial-temporal structure of the information indicators of the higher (memory, internal time recording) and central (stabilometric reaction, the degree of functional asymmetry) levels of students in a state of

Table 1. Dynamics of changes in the number of female students having different degrees of intellectual working capacity in terms of training years (%)

Groups of students	Till the beginning of classes	At the end of the 1st course	At the end of the 2nd course	At the end of the 3rd course
Low working capacity (%)	29	26	11	16
Average working capacity (%)	54	43	30	58
High working capacity (%)	17	31	59	26

Table 2. Dynamics of changes in the degree of functional asymmetry in terms of training years (%)

Groups of students	Till the beginning of classes	At the end of the 1st course	At the end of the 2nd course	At the end of the 3rd course
Low working capacity (%)	10	16	1	77
Average working capacity (%)	13	41	4	77
High working capacity (%)	2	2	38	21

rest and emotional stress in the dynamics of the first three years of training at a medical higher educational institution.

Material and methods. The subjects of the study were female students of the main group of I-III courses. The research was conducted during the educational process, which simulated the psychoemotional load of a dynamic nature. Female students, who have been enrolled to the first year of medical university, formed a control group. The experimental groups included students of the I, II and III courses, the examination of who was conducted at the end of the school year. The study of the features of the brain integrative activity and intellectual working capacity was carried out during the examination according to the defined scheme. In order to do it, an individual map of the examinee was developed, which reflected the parameters of the investigated and registered functions, as well as his anthropometric data.

In order to evaluate the brain integrative activity, indicators of psychological tests of short-term color memory using the computer-software complex were used. The evaluation of the color memory research results was based on 10 attempts of identification, the number of correct answers, and the percentage of errors. In order to measure and evaluate the correlation of cortical excitatory and inhibitory processes in our experiment, the duration of individual minute (IMD, sec) was determined. The interhemispheric asymmetry was investigated by recording the maximum stress time of the right and left hands while holding an object. The research was conducted only with the participation of right-handed girls [9]. In the experiment, a stabilometric reaction was studied as an indicator of cortical control of muscle tone and its distribution. A student was offered to maintain a balance in an unusual body position, standing on one leg with closed eyes, and the retention time of this posture was recorded, which was evaluated as a parameter of a stabilometric reaction [3, 5]. Intellectual working capacity and fatigue, concentration and attention stability were investigated in the conditions of Bourdon-Anfimov's correction test [1]. Indicators of correction test are the total percentage of completed work, the number of errors for the 2-minute test, as well as for each minute. The examination was attended by female students of the main group of 156 people who signed a voluntary agreement to participate in the experiment in accordance with the recommendations of the ethical committees on biomedical research. The experiment was conducted at the beginning of classes (control group) and at the end of the 1st, 2nd and 3rd courses in Medical University.

Results and their discussion. The study of intellectual working capacity as an indicator of the brain integrative function that

was conducted before the beginning of classes at the 1st course showed that the entire contingent of examinees in the total volume of intellectual work performed in 2 minutes, according to the correction test, can be divided into three groups.

The 1st group – low working capacity, the volume of performed work did not exceed 30% (26,48±1,7%). The 2nd group - average working capacity, the volume of performed work exceeded 30% (33,4±2,36%) and the 3rd group - high working capacity, the volume of performed work exceeded 40% (43,5±3,77%).

In the dynamics of training identified groups are preserved, but their number varies. Thus, before the beginning of classes female students with an average level of working capacity make up half of those examinees with the same low number of groups 1 and 3. In the dynamics of three years of training, the number of students who show medium and high working capacity in increasing and who show low working capacity - decreasing. This is especially true at the end of the 2nd course. By the end of the 3rd course the tendency is maintained.

The obtained data are considered by us as an indicator of the process of adaptation to psychoemotional stress, which dynamically develops under conditions of three-year training at medical higher educational institution.

Table 1 presents data on the dynamics of changes in the number of students in groups with different intellectual working capacity in the learning dynamics.

The studies of the central level of adaptation to psychoemotional stress showed the following: the state of functional asymmetry, which was evaluated according to the difference in strength endurance of both hands, was changing during the training process in groups in the manner presented in Table 2.

In female students of all groups in a state of rest there is a low level of functional asymmetry. However, during three-year training, the adaptation to the psychoemotional load of female students with low and average intellectual working capacity develops in the background of a sevenfold increase in interhemispheric asymmetry. The high level of intellectual working capacity for students of the 3rd group is maintained until the end of the third course, but is not accompanied by a change in the functional asymmetry of the brain, namely: there is a low level of interhemispheric asymmetry before the beginning of the 1st course, which is maintained during three years of training. Obviously, an increase in the degree of interhemispheric asymmetry is a manifestation of the stress of the cortical processes of the left hemisphere. This provides for adaptation to intellectual loadings even for students with low level of intellectual ability.

Table 3. Dynamics of changes in the parameters of stabilometry in female students in terms of training years (sec)

Groups of students	Till the beginning of classes	At the end of the 1st course	At the end of the 2nd course	At the end of the 3rd course
Low working capacity	21,0±4,1	53,0±32,0	27,6±6,9	61,3±27,1
Average working capacity	28,9±5,3	37,6±15,1	31,7±7,6	37,0±7,5
High working capacity	23,1±5,7	97,8±43,4	27,3±5,5	32,2±6,7

Table 4. Dynamics of changes in the visual memory of female students in terms of training years (%)

Groups of students	Till the beginning of classes	At the end of the 1st course	At the end of the 2nd course	At the end of the 3rd course
Low working capacity	43,1±4,1	54,1±3,2	52,6±4,5	52,9±2,1
Average working capacity	50,8±2,2	62,0±2,8	60,4±3,2	57,1±2,4
High working capacity	56,6±4,2	63,0±4,1	56,9±2,0	61,1±3,6

Individual stability and adaptation to psycho-emotional stress in students with an initial high level of working capacity does not require a functional overstrain of the left hemisphere of the brain in right-handed.

The second indicator of the brain integrative activity and cortical-cerebellar ratio is the ability to maintain a balance in an unusual position (standing on one leg with closed eyes), which was investigated under the conditions of the method of stabilometry. The results of the study of stabilometry are presented in Table 3.

The analysis of the presented data confirms that the level of cortical control of muscle tone and its distribution, which causes the preservation of balance, in all experimental groups is the same. The large mean-square deviation in all groups is due to the presence of female students in each group that differ from others by very low indicator - 5-7s (11% of the total number of examinees), or by very high indicator - from 250 to 450s (19%). The study of visual memory (Table 4) revealed higher values of visual memory in the initial state of high working capacity students at 32% compared to students with low working capacity and 14% - in comparison with the II group. These differences are preserved for all three years of training. The analysis of years of training indicates to a general tendency of visual memory improvement by the end of the 3rd course. The largest increase of 9.8% compared with the initial state is observed in female students of the 1st group. For female students of the 3rd group, for 3 years of training, there is significantly higher visual memory, but the improvement to the end of the 3rd course is only 5.5%.

The assessment of visual perception was made on the accuracy of determining the center of gravity of a complex geometric figure (computer program), the results of which are presented in Table 5.

It was determined that before the beginning of training, the most significant change in the visual perception index (deterioration of visual perception) was noted among female students of the 3rd group. However, by the end of the 3rd course, the visual perception in female students of this group improves by 45%, whereas in female students of the 1st group there is no significant change in visual perception in the dynamics of training. Fe-

male students of the 2nd group have been noted an improvement of the studied index by 35% in the training dynamics.

An important indicator that determines the quality and efficiency of adaptive processes is the duration of the individual minute, which reflects the ratio of cortical processes of excitation and inhibition. The study of individual minute duration (IMD) showed that before the beginning of classes this indicator for female students of all groups on average is less than 12-15% of the real duration of a minute. In the dynamics of training, compared with the initial state of female students of the 1st group, this indicator improves by 10% by the end of the 3rd course. The same change in IMD is observed in students of the 3rd group, which is an indicator of improvement of the correlation of excitation and inhibition cortical processes. For female students with average working capacity (II group) the duration of an individual minute in comparison with the beginning of classes decreases by an average of 19%. This is a reflection of the benefits of central arousal processes, that is most pronounced in female students of the 2nd group. Before the beginning of classes, the normative value of IMD - $60,0 \pm 5,0c$ was observed in 40% of female students with low level of intellectual working capacity, in 21% - with the average and 11% - with a high level. The results are presented in Table 6.

Among female students who perform in the standard time less than 30% of correctional test, there were 50% of students with a low individual minute duration; among students with average working capacity - 61% and among students with high working capacity - 67%. The analysis of the dynamics of change in this indicator in terms of training years has shown that the increase in the duration of study in the university leads to an increase in the number of students with the advantage of the process of central inhibition in the group with insufficient and, especially, in the group with a redundant manifestation of adaptation. The research also showed that there is a certain connection between the individual minute duration and the intellectual working capacity. It is established that the smaller the duration of an individual minute is the greater is the volume of corrective test performed by female students, and the more errors are made. This is due to the superiority of the central excitation process and the reduc-

Table 5. Dynamics of changes in visual perception in female students in terms of training years (mm)

Groups of students	Till the beginning of classes	At the end of the 1st course	At the end of the 2nd course	At the end of the 3rd course
Low working capacity	14,0±1,9	12,8±2,1	16,6±2,4	12,7±2,5
Average working capacity	20,0±2,3	20,8±2,4	10,7±1,5	12,9±1,0
High working capacity	25,8±4,2	14,9±1,8	17,3±1,7	14,1±1,4

Table 6. Dynamics of changes in the duration of individual minutes for female students of a general group with different types of intellectual working capacity in terms of training years (%)

Female students' groups	Variants of individual minute duration	Number of students according to periods of study (%)							
		Till the beginning of classes		At the end of the 1st course		At the end of the 2nd course		At the end of the 3rd course	
		Absolute number	Percentage, (%)	Absolute number	Percentage, (%)	Absolute number	Percentage, (%)	Absolute number	Percentage, (%)
I group	60,0±5c	4	40	2	22	1	14	2	18
	More that 65c	1	10	2	22	3	43	4	36
	Less than 55c	5	50	5	56	3	43	5	46
Total:		10	100	9	100	7	100	11	100
II group	60,0±5c	7	21	6	40	5	28	8	20
	More that 65c	5	18	3	20	0	--	7	18
	Less than 55c	21	61	6	40	13	72	25	62
Total:		33	100	15	100	18	100	40	100
III group	60,0±5c	1	11	2	18	11	30	7	39
	More that 65c	2	22	1	9	4	11	3	17
	Less than 55c	6	67	8	73	21	59	8	44
Total:		9	100	11	100	36	100	18	100

tion of the sustainability of attention. In the group of students who have been found an adequate adaptation, an increase in the duration of training in the university caused an increase in the accuracy of the internal time: in 70-80% of students the normative value of individual minute duration is determined.

Conclusions: 1) Integrative brain activity according to visual memory and perception, stability and functional asymmetry, and IMD is a factor that provides a degree of adaptation to the psychoemotional stress. 2) An adequate adaptation to the training process depends on the objective ratio of cortical processes of excitation and inhibition. This provides an increase in the accuracy of internal time, concentration of attention and the most intellectual working capacity. 3) In the process of adaptation to the training process, 40% of the examinees have been observed an improvement in visual memory and perception as an indicator of a higher level of integrative brain activity. 4) Intellectual stability (adaptation) to the information saturation of the training is developed against the background of tension in the cortical processes of the left hemisphere, which increases lateralization of the cerebral hemispheres.

REFERENCES

1. Балин В.Д. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии / В.Д. Балин, В.К. Гербачевский // Под общ. ред. А.А. Крылова, С.А. Маничева. – СПб: «Питер». – 2013 – 560 с.
2. Городецкая И.В., Солодовникова О.И. Оценка уровня учебного стресса у студентов ВГМУ // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т.15(2). – С. 118-128.
3. Гроховский С.С., Кубряк О.В. Метод интегральной оценки эффективности регуляции позы человека // Медицинская техника. – 2018. – № 2. – С. 49–52.
4. Дубчак Г.М. Порівняльний аналіз навчального стресу у студентів вищих та середніх навчальних закладів // Актуальні проблеми психології. – 2016. – Т.5(16). – С. 30-38.
5. Кубряк О.В. Системные аспекты исследования организации вертикальной позы человека // Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова. – Воронеж: Истоки. – 2017. – С. 267–269.

6. Лазуренко С. И. Психофізіологічні механізми стресу // Актуальні проблеми навчання та виховання людей з особливими потребами. – 2014. – № 11. – С. 152-165.

7. Матюшкина Е.Я. Учебный стресс у студентов при разных формах обучения // Консультативная психология и психотерапия. – 2016. – Т.24 (2). – С. 47–63.

8. Bulynina O., Vasylieva O. Evaluating of the intellectual quality coefficient of young adults with various types of functional asymmetry // Abstracts of Joint Meeting of the American Physiological Society and the Physiological Society. – Dublin, Ireland. – 2016. – P.147.

9. Tomasi D. Laterality Patterns of Brain Functional Connectivity: Gender Effects // Oxford Journals: Cerebral Cortex. – 2012. – V.22 (6). – P.1455–1462.

SUMMARY

BRAIN INTEGRATED ACTIVITY IN MEDICAL STUDENTS UNDER CONDITIONS OF ADAPTATION TO PSYCHOEMOTIONAL STRESS

Marakushin D., Chernobay L., Vasylieva O., Morozov O., Korobchanskij P.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

According to the results of the study the development of adaptation to psychoemotional stress, which is considered as an emotional stress in medical students during the first three years of study, has a dynamic and multifactorial character. The degree of adaptation processes' manifestation is analyzed and it is shown that it correlates with the intellectual capacity, which is based on the features of the brain integrative activity.

During the study, the brain integrative activity was studied according to the information indicators of the higher (memory, internal time tracking) and central (stabilometric reaction, functional asymmetry degree) levels. The objective indicator of the internal time tracking study is an individual minute duration (IMD).

Students who have been marked an adequate adaptation to psychoemotional stress in the process of increasing the duration of training at the university, showed an increase in the accuracy of internal time. This was observed in the increase of 70-80% of students with normative values of IMD.

Keywords: psychoemotional stress, internal time tracking, intellectual working capacity, visual memory.

РЕЗЮМЕ

ИНТЕГРАТИВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МОЗГА В УСЛОВИЯХ АДАПТАЦИИ К ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМУ СТРЕССУ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Маракушин Д.И., Чернобай Л.В., Васильева О.В.,
Морозов А.В., Коробчанский П.А.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Украина*

По результатам проведенного исследования установлено, что развитие адаптации к психоэмоциональному напряжению, которое рассматривается как эмоциональный стресс у студентов-медиков в условиях первых трех лет обучения, имеет динамичный и многофакторный характер. Проанализирована степень проявления адаптационных процессов и показано, что она коррелирует с интеллектуальной работоспособностью, основанной на особенностях интегративной деятельности мозга.

В течение исследования интегративная деятельность мозга изучалась по информационным показателям высшего (память, внутренний учет времени) и центрального (стабилометрическая реакция, степень функциональной асимметрии) уровней. Объективным показателем исследования внутреннего учета времени является продолжительность индивидуальной минуты (ПИМ).

Студенты, у которых отмечалась адекватная адаптация к психоэмоциональному стрессу в процессе увеличения продолжительности обучения в университете, показали увеличение точности внутреннего времени. Это наблюдалось у

большинства студентов (70-80%) с нормативным значением ПИМ.

რეზიუმე

ტვინის ინტეგრაციული მოქმედება ფსიქოემოციური სტრესის მიმართ ადაპტაციის პირობებში სტუდენტ-მედიკოსთა შორის

დ.მარაკუშინი, ლ.ჩერნობაი, ო.ვასილიევა,
ა.მოროზოვი, პ.კობახიანი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
უკრაინა

კვლევით დადგინდია, რომ ადაპტაციის განვითარებას ფსიქოემოციური დაძაბვის მიმართ, რომელიც განიხილება ემოციურ სტრესად სწავლის პირველი სამი წლის განმავლობაში სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდენტებს შორის, აქვს დინამიური და მრავალფუნქციური ხასიათი.

გაანალიზებულია ადაპტაციური პროცესების გამოვლინების ხარისხი და ნაჩვენებია, რომ იგი კორელირებს ინტელექტუალურ შრომისუნარიანობასთან, რომელიც ტვინის ინტეგრაციული მოქმედების თავისებურებებზე არის დაფუძნებული.

კვლევის დროს ტვინის ინტეგრაციული მოქმედება შესწავლილი იყო უმაღლესი (მეხსიერება, დროის შინაგანი აღქმა) და ცენტრალური (სტაბილომეტრიული რეაქცია, ფუნქციური ასიმეტრიის ხარისხი) ინფორმაციული მანევრებლების მიხედვით. დროის შინაგანი აღქმის კვლევის ობიექტური მაჩვენებელს წარმოადგენდა ინდივიდუური წუთის ხანგრძლივობა.

სტუდენტებში, რომელთაც უნივერსიტეტში სწავლის ხანგრძლივობის ზრდის პროცესში აღენიშნებოდათ ადეკვატური ადაპტაცია ფსიქოემოციური სტრესის მიმართ, დაფიქსირდა დროის შინაგანი აღქმის სიზუსტის ზრდა. ეს გამოვლინდა ინდივიდუური წუთის ხანგრძლივობის ნორმატიული მნიშვნელობის მქონე სტუდენტთა რაოდენობის ზრდით 70-80% -მდე.

CONCLUSIONS OF MEDICAL-SOCIAL EXPERT AND MILITARY-MEDICAL COMMISSIONS AS AN OBJECT OF AN APPEAL TO PUBLIC AUTHORITIES: ADMINISTRATIVE LEGAL ANALYSIS

¹Pyvovar I., ²Kuzmenko O., ²Chernaya V., ³Muratova D., ⁴Pyvovar Yu.

¹Supreme Court; ²Kyiv National Economic University named after Vadym Hetman;

³National Academy of Internal Affairs; ⁴National Aviation University, Ukraine

Ukraine and its people have been and still remain active participants in peacekeeping missions in the world, contributing to peace and law and order in countries with armed conflicts. Unfortunately, participation in such missions for many Ukrainian servicemen and officers of the law has a negative impact on their health and life. In particular, it is getting wounds (shell shocks, traumas or maiming injuries), disability and death. In addition, an increase in the number of such injured persons is caused by the military conflict that is taking place in Ukraine in Donetsk

and Lugansk regions. Citizens who participated in military developments in other countries (e.g. the Republic of Afghanistan) during the Soviet period also belong to the same category. The largest category (especially in recent years) of injured persons is made up of persons who, during or after dismissal from the military service and law enforcement service, get disability groups.

Obviously, each of these people, having given a part of their health, having lost the opportunity of full life for weal of the Ukrainian people, now needs state support. Part 5 of Article 17

of the Constitution of Ukraine stipulates that the state ensures social protection of Ukrainian citizens serving in the Armed Forces of Ukraine and other military formations, as well as members of their families [2]. The fulfillment of the State's function of social protection of servicemen is aimed at establishing a system of legal and social guarantees that ensure the implementation of constitutional rights and freedoms, satisfaction of material and spiritual needs of servicemen in accordance with the special type of their official activities, status in society, maintenance of social stability in the military environment, as well as the implementation of the right to support them in the case of full, partial or temporary disability, loss of breadwinner, unemployment because of circumstances beyond their control, in old age is now guaranteed by a special legal regime, formed from special regulations and institutions.

At the same time, the experience of recent years shows the imbalance of interests and opportunities of citizens and the state in the ensuring of this social right. The violation of the balance is primarily caused by the financial component, because the implementation of this right on a nationwide scale requires significant financial costs of the state, which in recent years are disastrously lacking. The acuteness of the problem adds lack of an effective control mechanism of activities of institutions responsible for conducting medical and social assessments in determination the state of health and conformation of disability groups for dismissed servicemen and officers of the law, which contributes to the spread of numerous facts of "corruption" medical decisions.

Under such conditions, the Ministry of Defence of Ukraine, as the only state body authorized to make decisions on one-time payment in the case of death (loss of life), disability or loss of ability to work without disability conformation of servicemen, subjects to military service and reservists who are called for training (or testing) and special meetings or for service in the military reserve (hereinafter - one-time payment) appropriate persons, in order to ensure the target budget funds usage for specified social purposes tries to counteract abuse of unreasonable and unjustified providing relevant medical decisions by appealing to court.

In practice, the current situation is so that the Ministry of Defence of Ukraine became a "normative hostage" of legal uncertainty. On the one hand, this body is obliged to act within the limits of the law by making one-time payment in case of death (loss of life), wounds (shell shocks, traumas or maiming injuries), or disability of servicemen, subjects to military service and reservists who are called for training (or testing) and special meetings or for service in the military reserve, on the other hand, having doubts concerning the legality of the drawn conclusions of the Medical-Social Expert Commissions (hereinafter – MSEC) and the Military Medical Commission (hereinafter – MMC), which give the citizens the right to receive the mentioned payments, this power entity is confronted with difficulties of complaining "dubious" decisions of medical subjects in court. Appropriate attempts by the Ministry to appeal in court the decisions of the medical subject on the confirmation of a disability group or percentage of disability with an indication of the cause effect of disability or disablement, as a rule, end with a refusal to satisfy claims on the recognition as unlawful and rescission of such judgements.

On the basis of the foregoing, we consider it urgent to investigate a legal nature of the conclusions of the medical-social expert and the military-medical commissions and to investigate the status of these medical institutions in relations regarding the settlement of disputes in courts on claims of the Ministry of De-

fense of Ukraine. This will determine subject-matter jurisdiction disputes appeal these medical conclusions. The foregoing determines the main **purpose** and objectives of this article.

Material and methods. More than 350 decisions of administrative courts various instances, medical commissions, as well as medical legislation regulating the activities of medical-social expert and military-medical commissions, and the procedure for conducting medical, social and military medical examinations, became the material for this study. For the solution of the tasks and achievement of the research purpose general scientific and special methods of cognition were used. The methodological basis of this paper was the method of empirical analysis judicial practice, which allowed authors to identify and analyze court decisions, as well as methods of legal analysis, systematization and synthesis of medical legislation, which contributed to the study of normative legal acts regulating the activities of medical-social expert and military-medical commissions, as well as the procedure for providing medical findings on disability issues, establishing the degree of disability. The concept of this article is based on the use of a single methodological approach – positivism, which consisted to study of exclusively normative provisions of the existing legal acts and decisions of the judicial authorities.

Results and their discussion. In order to determine a legal nature of the conclusions of the medical-social expert commissions and the legal status of these subjects, the first step should be to study the provisions of an administrative procedural law.

Part 1 of Article 2 of the Code of Administrative Proceedings of Ukraine (hereinafter – the CAP of Ukraine) provides that the task of administrative legal proceedings is just, impartial and on-time resolution of disputes in the field of public legal relations by the court in order to protect effectively the rights, freedoms and interests of individuals, the rights and interests of legal entities from violations by power entities [1].

In accordance with the definition in item 1, part 1, Article 4 of the CAP of Ukraine, an administrative case is explained as a public legal dispute transferred to the administrative court. In its turn, a public dispute is a dispute in which: 1) at least one party carries out governmental and administrative functions, including functions of delegated authorities, and the dispute arose in connection with the execution or non-execution of the mentioned functions by such party; or 2) at least one party provides administrative services on the basis of legislation that authorizes or obliges to provide such services exclusively by power entities, and the dispute arose in connection with the provision or non-provision by such party of the mentioned services; or 3) at least one party is the subject of the election process or the referendum process and the dispute arose in connection with the violation of its rights in such a proceeding by power entities or other individual (item 2) [1].

As is known under the rules of part 1 of Art. 19 of the CAP of Ukraine, the jurisdiction of administrative courts extends to cases in public disputes, in particular: "1) in disputes of physical or legal entities with power entities concerning appealing their legal decisions (legal and regulatory acts or individual acts), actions or inactivity, except for cases when another court proceedings are established by law for consideration of such disputes"; "3) in disputes between power entities concerning the implementation of their competence in the field of administration, including delegated authorities"; "5) at the request of a power entity in cases, when the right to apply to a court for the resolution of a public dispute is provided to such power entity by law"; "9) in disputes concerning the appeal of decisions of certifica-

tion, competition, Medical and Social Expert Commissions and other similar bodies, whose decisions are obligatory for public authorities, local government authorities, other persons, etc” [1].

The above-mentioned directs to resolve the issue of the existence of public disputes between the parties and the jurisdiction of the case to the courts of administrative jurisdiction.

It should be noted, that the investigated controversial legal relations are regulated by a wide range of normative acts, the main of which are: the Constitution of Ukraine [2], The Code of Administrative Proceedings of Ukraine [1], the Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Public Health of November 19, 1992 No 2801-XII (hereinafter – Law No 2801-XII) [3], the Law of Ukraine “On the Rehabilitation of the Disabled in Ukraine” of October 6, 2005 No 2961-IV (which, in accordance with the Constitution of Ukraine, defines the basic principles for the creation of legal, social and economic, organizational conditions for the removal or indemnification of the consequences caused by the persistent health problems, functioning of the system of support for people with physical, psychological, social disabilities, social welfare, assistance in achieving social and material independence) [14], the Law of Ukraine “About bases of social security of persons with disability in Ukraine” of March 21, 1991, No 875-XII (determines bases of social security of persons with disability in Ukraine and guarantees them opportunities for participation in economic, political and social spheres of life of society, creation of the necessary conditions allowing persons with disability effectively to exercise rights and freedoms of man and citizen and to lead full-fledged life according to individual opportunities to capabilities, and interests) [12], the Regulations on a Medical and Social Assessment and the Regulation on the procedure, conditions and criteria for disability confirmation, approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine “Issues on a Medical and Social Assessment” of December 03, 2009 No 1317 [5], the Regulation on a military physician expertise in the Armed Forces of Ukraine, approved by the Decree of the Ministry of Defence of Ukraine of August 14, 2008 No 402 (hereinafter the Regulation No 402) [8].

Thus, the Framework Law No 2801-XII defines the legal, organizational, economic and social principles of health care in Ukraine, regulates social relations in this area in order to ensure harmonious development of physical and spiritual strength, high ability to work and long active life of citizens, removal of factors, which have a detrimental effect on their health, prevention and reduction of morbidity, disability and mortality, and the improvement of heredity in controversial legal relationships. In addition, this legal act within the limits of a medical assessment distinguishes: 1) a medical and social disablement assessment (Article 69); 2) a medical and social assessment of persistent organism dysfunction (Article 69); 3) a military physician expertise (Article 70); 4) a forensic medical expertise (Article 71); 5) a forensic psychiatric expertise (Article 71); 6) a postmortem examination (Article 72); 7) an alternative expertise (Article 73) [3].

In accordance with part 2 of Art. 69 of Law No 2801-XII, the procedure for conducting a medical and social disablement assessment of citizens is determined by the central executive body, which ensures the formation of state policy in the field of health care (e.g. the Ministry of Health of Ukraine); part 6 of the Article stipulates, that the procedure for organizing and conducting a medical and social assessment is established by the Cabinet of Ministers of Ukraine [3].

In Article 1 of the Law of Ukraine “On the Rehabilitation of the Disabled in Ukraine” of October 6, 2005 No 2961-IV, a medical and social assessment is a determination based on a

complete examination of all the systems of an organism of a particular person, the degree of health loss, the degree of physical dysfunction, caused by persistent health problems, disability group, cause and time of its occurrence, as well as recommendations on possible types of work and working conditions for a person according to his/her health status, needs for nursing care, appropriate types of health resort treatment and social protection for the most complete restoration of all functions of a person’s life [14].

Article 3 of the Law of Ukraine of March 21, 1991 No 875-XII About bases of social security of persons with disability in Ukraine” stipulates that disability as measure of loss of health is determined by expert inspection in bodies of a medical and social assessment of the central executive body providing forming of state policy in health sector [12].

According to para. 35 and 40 sub-item 8, item 4 of the Regulations on the Ministry of Health of Ukraine, approved by the Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine of March 25, 2015 No 267, the Ministry of Health of Ukraine, in accordance with the tasks entrusted to it, conducts a medical and social assessment in order to determine degree of physical dysfunction and controls legal compliance on a medical and social assessment [11].

In item 4 of the Regulations on a medical and social assessment, approved by the Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine of December 03, 2009 No 1317 (hereinafter the Regulations No 1317) is determined that a medical and social assessment is carried out by Medical and Social Expert Commissions, which form centers in the established order (bureau) belonging to health care institutions under the Ministry of Health of the Autonomous Republic of Crimea, regional health administration, Kyiv and Sevastopol municipal government [5].

Commissions are at the Ministry of Health of Ukraine disposal and are formed under the following territorial principle: Crimean Republican; regional; central municipal in Kyiv and Sevastopol; municipal, interdistrict, regional commissions (paragraph 3 of item 4) [5].

Paragraph 4 of item 10 of this Regulation specifies that the commission consists of representatives of the Ministry of Health of Ukraine, the Ministry of Social Policy of Ukraine, the Ministry of Defence of Ukraine, healthcare institutions of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, the Fund of social insurance against industrial accidents and occupational diseases of Ukraine, Social insurance fund on temporary disability, and military medical service of the Security Service of Ukraine and the military medical division of the Foreign Intelligence Service of Ukraine in the case of consideration of medical cases in respect of workers injured in the workplace or retired servicemen from the SSU or Foreign Intelligence Service of Ukraine. Representatives of the Pension Fund of Ukraine, the State Employment Service and, if necessary, the employees of the scientific and pedagogical and social sphere participate in a medical and social assessment.

It should be noted, that responsibility for the quality of the medical examination, opportuneness and reasonableness of the referral of citizens to a medical and social assessment is entrusted to the head of the health care institution. In turn, the chairman of the commission or the head of the health care institution in case of revealing facts of abuse of official position, official forgery or official negligence during the sending patients by medical consultive boards to the commissions for disability confirmation should inform the law enforcement authorities within three days (item 18) [5].

In accordance with item 19 of the Regulation No 1317, the Commission holds a meeting with a full complement and takes a joint decision. Information about results of the expert examina-

tion and taken decisions should be enregistered in the examination report and the minutes of the commission meeting, signed by the chairman of the commission and its members and certified by seal [5]. In the presence of objections of representatives of the funds of social insurance, the commission sends the person applying for disability confirmation to an additional medical examination, which is conducted without taking into account the conclusion of the previous medical consulting commissions. The final decision is taken by the commission on the results of an additional medical examination, the extent of which is determined by the commission, taking into account the nature and severity of the disease.

The decision of the Central MSEC of the Ministry of Health of Ukraine, Crimean Republican; regional; central municipal commissions (also in the case of an examination in complicated cases) is adopted by a majority of the members of the commissions. In the case of equal division of votes, the vote of the chair of the commission is decisive. A member of the commission, who does not agree with the decision, expresses his opinion in writing, which will be attached to the examination report. At the request of such a member of the commission, the examination report will be sent to the Ministry of Health of Ukraine.

The Commission for disability confirmation is governed by the Instruction on Disability Groups Confirmation, approved by the Ministry of Health of Ukraine of September 05, 2011 No 561 [7].

In the case of recognition a person with a disability or in relation to this person the disablement is determined, the commission gives a certificate and an individual program of rehabilitation and within three days sends an extract from the commission's examination report to the body in which the person with a disability is registered as the recipient of a pension or government social assistance (monthly perpetual maintenance), which is granted instead of a pension, and with an individual rehabilitation program – the body that carries out obligatory government social insurance, extract from commission's examination report on the results of determining the disablement degree in percentage and the need to provide additional assistance.

It should be mentioned that a medical and social assessment is carried out in order to determine disability for sick people who have reached legal age, injured in the workplace and occupational diseases, disabled with an appointment card of the appropriate health care institution after diagnostic, treatment and rehabilitation measures if there are documents that confirm persistent organism dysfunction caused by diseases, traumas effect or congenital malformations, which cause physical dysfunction of a person (item 3) [7].

According to the item 7 of the Regulation on the procedure, conditions and criteria for disability confirmation, the commission conducts an examination of a temporarily disabled person who applied for a medical and social assessment within five working days from the date of receipt of the referral of the medical consultative board and make a decision on presence or absence of disablement [7].

The causal connection between disablement of ex-servicemen because of being at the front or performing other duties of military service is established on the basis of documents issued by military medical institutions, as well as other documents confirming the fact of getting wounds (disease) (item 12) [7].

In accordance with the item 26 of the Regulation on the procedure, conditions and criteria for disability confirmation, a person recognized as disabled, depending on the degree of organs and systems of the body dysfunction and physical dysfunction the 1st,

IInd or IIIrd disability group is confirmed. The 1st group of disability is divided into subgroups A and B depending on the degree of health loss and the need for constant nursing care, assistance or watch [7].

According to part 3 of Article 8 of the Law No 2961-IV the decisions of Medical and Social Expert Commission should be obligatory carried out by executive authorities, local self-government authorities, enterprises, institutions, organizations, rehabilitation institutions apart from type and form of ownership. This legal regulation is duplicated also in item 6 of the Regulation No 1317, namely: the commission's conclusions, rehabilitation measures, defined in the individual program of rehabilitation of a disabled person, should be obligatory carried out by executive authorities, local self-government authorities, rehabilitation enterprises, institutions and organizations, in which a person with a disability works or resides in, apart from departmental affiliation, type and form of ownership [14].

On the grounds of the item 25 of the Regulation No 1317 [5] it follows that the decision of the commission may be appealed to the court in accordance with the procedure established by law.

Having analyzed the Regulation No 1317 [5], we can conclude that since the legal fact of the disability group conformation of an individual or the fact of loss of ability to work made by the MSEC is drawn by an examination report, a protocol of the MSEC meeting, etc., which essentially is a decision (resolution), determines certain rights and duties for an individual and can be appealed, then it obviously follows that the subject who made it, within the meaning of the Regulations of the CAP of Ukraine, is a power entity.

In determining the legal nature of the findings of military medical commissions and establishing the legal status of these entities note the following.

In accordance with part 1 of Art. 70 of the Law No 2801-XII it is envisaged that a military physician expertise determines fitness for military service of conscripts, servicemen and persons in military service, establishes the causal link of diseases, injuries and traumas with military service and determine necessity and conditions and conditions of usage of medical and social rehabilitation and assistance to servicemen. The procedure for organizing and conducting a military physician expertise is established by the Cabinet of Ministers of Ukraine (part 3 of Article 70) [3]. By the Resolution of The Cabinet of Ministers of Ukraine "On the Procedure for Organizing and Conducting a Military Physician Expertise" of September 07, 1993 No 708 [13] in accordance with Art. 70 Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care, the following provisions to the Ministry of Defence are issued: a) to develop the Regulation on a military physician expertise and a medical examination in the Armed Forces; b) by agreement with the Ministry of Health of Ukraine, other interested ministries and departments to approve the said Provision by the 1st of December, 1993 [3]. In pursuance of this instruction, the Ministry of Defence of Ukraine issued an order of the 4th of January 1994 No 2 "On Approval of the Regulations on a Military Physician Expertise and a Medical Examination in the Armed Forces of Ukraine" (invalid) [9].

According to the current Regulation on a Military Medical Expertise in the Armed Forces of Ukraine, approved by the Order of the Ministry of Defence of Ukraine of August 14, 2008 No 402, for conducting a military medical expertise, full-time and part-time (permanent and temporary) Military Medical Commissions are established [8].

Full-time MMCs are military medical institutions. They have an official stamp, a corner stamp and are held by a separate staff.

Full-time MMCs include the Central Military Medical Commission; Regional the MMC; the MMC of an evacuation point; the MMC of a mobile hospital center.

According to sub-item 2.6.1 of the Regulation No 402, part-time permanent MMCs (FMBs) include hospital MMCs, garrison MMCs, FMBs; MMCs of high-mobility assault forces; MMCs of military commissariats; MMCs of a territorial center of staffing (hereinafter – the MMC of TCS); MMCs of a civilian medical institution with the rights of the hospital MMC [8].

The list of military medical institutions, military units, health-care centers, where part-time permanent MMCs (FMBs) are organized, along with a list of heads and deputy chairmen of these MMCs (FMBs) for the next calendar year, shall be approved by the chairman of the Central MMC on the submission of the Chiefs of full-time Regional MMCs. On the basis of the approved list, the Chief of the Regional Military Medical Clinical Center, by his order, appoints part-time permanent MMCs, their staff and determines the order of their work.

Full-time and part-time (permanent and temporary) MMCs (FMBs) for military medical and medical-flight expertise are subordinate to higher regular MMCs (sub-item 2.6.4) [8].

Item 2.3 of the Regulation No 402 stipulates that the Central Military Medical Commission is the body of military administration that manages Regional MMCs in the Armed Forces of Ukraine and is the governing body for a military medical expertise in the Armed Forces of Ukraine [8].

The head of the Central MMC is directly subordinate to the Director of the Military Medical Department (hereinafter – the MMD) of the Ministry of Defence of Ukraine [16]. All full-time MMCs of the Armed Forces of Ukraine are directly subordinate to the Chief of the Central MMC.

According to sub-item 2.3.3 of the Regulation No 402, the Central MMC is responsible for the organization of a military medical expertise in the Armed Forces of Ukraine [8].

According to sub-item 2.3.4 of the Regulation No 402, the Central MMC is entitled to:

inspect the servicemen and other persons specified in item 1.2 of part I of this Regulation;

check the work of the subordinate MMCs on the issues of a military medical expertise;

demand the documents in the part describing the circumstances of receiving the disease, wound, trauma, maiming injury, necessary for the adoption of a resolution on their causal relationship;

involve chief medical specialists of the Ministry of Defence of Ukraine, medical specialists of the National Military Medical Clinical Center and other military medical institutions, specialists of other specialties, heads of medical service and representatives of the command (administration) of military units, where the service of the military serviceman under the examination takes place in order to resolve issues on military medical and flight medical expertise;

review, revise, cancel, approve, not approve, monitor, in accordance with this Regulation, the decisions of any MMC (the Flight Medical Board (hereinafter – the FMB)) of the Armed Forces of Ukraine, etc. [8].

According to sub-item 2.4.2 of the Regulation No 402, the head of the Regional MMC is directly subordinate to the head of the Central MMC. All part-time Regional MMCs, where servicemen are examined, treated and undergo medical survey, are subordinate to the Regional MMC on a military medical expertise issues [8].

According to the decision of the Central MMC, the Regional MMC becomes responsible for the consideration, control, and

approval of the decisions of part-time permanent MMCs organized in the military units located in the region, regardless of subordination (sub-item 2.4.3). So, according to sub-item 2.4.4 of this Regulation, the Regional MMC is entrusted with the organization of a military medical expertise, the administration of subordinate MMCs, control over their work and providing them with methodological and practical assistance in the area of responsibility [8].

According to the Order of the Ministry of Defence of Ukraine of March 23, 2017 No 168, which approved the “The List of Health Care Institutions in the System of the Ministry of Defence of Ukraine”, such institutions include, in particular: “1. hospitals: Military Medical Center (of all denominations, including clinical one); military hospital, hospital branch (of all denominations); a separate medical battalion, a medical sanitary battalion; military infirmary (of all denominations); a separate hospital company (medical company); medical platoon; medical point (with a bed fund)”; ...“7. Medical and Social Expert Commissions: the Military Medical Commission (of all denominations); Aviation Medicine Laboratory” [4].

In accordance with the Regulation on the Ministry of Defence of Ukraine, approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of November 26, 2014 No 671 [10], and with the purpose of qualitative organization of the structural units of the apparatus of the Ministry of Defence of Ukraine, the creation of organizational principles for the effective implementation of certain tasks of the Ministry of Defence of Ukraine, Order of April 09, 2016 No 191 approved the “Standard Regulation on the Structural Unit of the Apparatus of the Ministry of Defence of Ukraine”. In accordance with item 1 of this Regulation, the structural unit of the apparatus of the Ministry of Defence of Ukraine is intended to support the activities of the Minister of Defence of Ukraine, as well as the fulfillment of tasks and functions entrusted to the Ministry of Defence of Ukraine (item 2) [15]. The Regulation on the structural unit and its structure is approved by the Minister of Defence of Ukraine. The structural unit has a seal of the established sample with its name, as well as other seals and stamps necessary for the operation of the subdivision (item 13) [15].

Consequently, a systematic analysis of the above-mentioned legal acts makes it possible to conclude that full-time MMCs are a part of the Armed Forces of Ukraine and, accordingly, are subordinate to the Ministry of Defence of Ukraine, act on the basis of the Laws of Ukraine and regulations, including those adopted by the Ministry of Defence of Ukraine. Therefore, subordinate relations – organizational subordination and administration based on the principle of unity of command exist between the Ministry of Defence and full-time MMCs, and accordingly the dispute between a legal entity and its subordinate unit is not subject to consideration in the procedure of administrative legal proceedings.

Concerning part-time MMCs, these institutions, although are not a part of the Armed Forces of Ukraine, however, along with full-time MMCs, they also operate on the basis of the Laws of Ukraine and regulations, including those adopted by the Ministry of Defence of Ukraine. Between the Ministry of Defence of Ukraine and part-time MMCs there are relations of functional subordination and administration in the field of organization and implementation of a military medical expertise, considering that the governing body for a military medical expertise in the Armed Forces of Ukraine is the Central MMC, which is a part of the Armed Forces of Ukraine and is subordinate to the Ministry of Defence of Ukraine.

The conclusions of full-time and part-time (permanent and temporary) MMCs (The Flight Medical Commissions (hereinafter - the FMC)) are adopted in the form of regulations. The regulations of MMCs (FMCs) are issued by the certificate of disease, the certificate of the Military Medical Commission, the minutes of the Military Medical Commission meeting with the determination of the causal connection of diseases, injuries, shell shocks, traumas or maiming injuries of the of ex-serviceman. The Regulations of full-time and part-time MMCs are obligatory for implementation.

It is worth mentioning that the decisions of the Central Military Medical Commission can be appealed in court (2.3.5), and decisions of the Regional Military Medical Commissions may be appealed according to the administrative procedure (in the Central MMC) and in court (2.4.10) [8].

As a result of the analysis of the Regulation No 402 [8], it follows that since determination of causal connection of diseases, injuries, shell shocks, traumas or maiming injuries of ex-servicemen by the Central MMC is issued in the minutes of the Military Medical Commission meeting, which is essentially a decision (resolution), determines certain rights and duties for an individual and can be appealed, then the subject who made it (the Central MMC) within the meaning of the Regulations of the CAP of Ukraine is a power entity.

Conclusions. A systematic analysis of the specified norms of legislation regulating the activities of medical-social commissions, in conjunction with item 9, part 1, Article 19 of the CAP of Ukraine [1] allows for the conclusion that the conclusions of Medical-Social Expert Commissions are aimed at ensuring the implementation of the state policy in the field of rehabilitation of disabled, the creation of legal, economic, political, social and social-psychological conditions for meeting their needs in recovery of health, material security, feasible labour and social activity, and therefore they are of a public nature and subject to appeal according to administrative legal proceedings. The legal status of medical-social expert commissions in controversial legal relations in the meaning of the provisions of the CAP of Ukraine defines these medical institutions by the authorities, which further emphasizes the public-law nature of these disputes and the latter's affiliation with the jurisdiction of administrative courts.

Legal analysis of the given norms of the Regulation No 402 [8] and item 9 of the part 1 Article 17 of the CAP of Ukraine [1] gives grounds to conclude that the controversial legal relations with the participation of the MMC (the Central MMC) are of a public nature, the decisions of the MMC (including the Central MMC) are subject to appeal according to the administrative legal proceedings. At the same time, the legal status of the Central MMC (region's MMC) in controversial legal relations in the meaning of the provisions of the CAP of Ukraine describes these institutions as subjects of authority. Because both full-time (those directly affiliated to the Armed Forces of Ukraine) and part-time MMCs perform certain functions of the Ministry of Defence of Ukraine within the framework of the implementation of a single state policy determined for this department and are directly or indirectly governed by it. This indicates that they can appear in relevant public-law disputes by the proper defendants. And a legal disputes between the Ministry of Defence of Ukraine as a central executive body and its subordinate units should be resolved out in an extrajudicial manner, including through the use of measures of state coercion.

The conclusions formulated are the result of the systematic

analysis of current legislation and judicial practice in Ukraine and can serve as benchmarks for practicing lawyers, judges in resolving disputes of this category of cases, and may also become a platform for scientists and lawmakers to carry out further research in health law, administrative procedural law, social security, develop normative acts in order to improve the unified of a Medical-Social Expert and Military-Medical Commissions activities, as well as for improvement of mechanism of protection of social rights of citizens, including resolving public legal disputes in this sphere.

REFERENCES

1. Кодекс адміністративного судочинства України від 06.07.2005; 2747-IV. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2747-15>
2. Конституція України від 28.06.1996; 254к/96-ВР. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/>
3. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992; 2801-XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
4. Перелік закладів охорони здоров'я в системі Міністерства оборони України: наказ Міністерства оборони України від 23.03.2017; 168. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/0511-17>
5. Питання медико-соціальної експертизи: Постанова Кабінету Міністрів України від 03.12.2009; 1317 URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1317-2009>
6. Питання Міністерства оборони України: наказ Міністерства оборони України від 09.04.2016; 190. URL: http://www.mil.gov.ua/content/other/MOU2016_190.pdf
7. Про затвердження Інструкції про встановлення груп інвалідності: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.09.2011; 561. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1295-11>
8. Про затвердження Положення про військово-лікарську експертизу в Збройних Силах України: наказ Міністерства оборони України від 14.08.2008; 402. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1109-08>
9. Про затвердження Положення про військово-лікарську експертизу та медичний огляд у Збройних Силах України: наказ Міністерства оборони України від 04.01.1994; 2 (втрапив чинність 28.11.2008). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0177-94>
10. Про затвердження Положення про Міністерство оборони України: Постанова Кабінету Міністрів України від 26.11.2014; 671. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/267-2015>
11. Про затвердження Положення про Міністерство охорони здоров'я України: Постанова Кабінету Міністрів України від 25.03.2015; 267. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/267-2015>
12. Про основи соціальної захищеності інвалідів в Україні: Закон України від 21.03.1991; 875-XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/875-12>
13. Про порядок організації та проведення військово-лікарської експертизи: Постанова Кабінету Міністрів України від 07.09.1993; 708. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/>
14. Про реабілітацію інвалідів в Україні: Закон України від 06.10.2005; 2961-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2961-15>
15. Типове положення про структурний підрозділ апарату Міністерства оборони України: наказ Міністерства оборо-

ни України від 09.04.2016; 191. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0191322-16>; http://www.mil.gov.ua/content/other/MOU2016_191.pdf

16. The Ministry of Defence of Ukraine: Official Web-Site (2017, Aprile 22). Main military medical management. Retrieved from <http://www.mil.gov.ua/ministry/struktura-aparatu-ministerstva/hvmy.html>

SUMMARY

CONCLUSIONS OF MEDICAL-SOCIAL EXPERT AND MILITARY-MEDICAL COMMISSIONS AS AN OBJECT OF AN APPEAL TO PUBLIC AUTHORITIES: ADMINISTRATIVE LEGAL ANALYSIS

¹Pyvovar I., ²Kuzmenko O., ³Chernaya V., ³Muratova D., ⁴Pyvovar Yu.

¹Supreme Court; ²Kyiv National Economic University named after Vadym Hetman; ³National Academy of Internal Affairs; ⁴National Aviation University, Ukraine

The purpose of this article is to determine the jurisdictional nature of the conclusions of medical and social expert commissions and military medical commissions in disputes over their appeal by state authorities (using the example of the Ministry of Defense of Ukraine).

More than 350 decisions of administrative courts of various instances, medical commissions, as well as medical legislation regulating the activities of medical social expert and military medical commissions, and the procedure for conducting medical, social and military medical examinations, became the material for this study. The methodological basis of this work was the method of empirical analysis judicial practice, which allowed authors to identify and analyze court decisions, as well as methods of legal analysis, systematization and synthesis of medical legislation and others. The concept of this article is based on the use of a single methodological approach - positivism.

The main result of the work was the scientific substantiation of the administrative-legal nature of the conclusions of the medical-social expert and the military-medical commissions. The article notes that the conclusions of these medical institutions are aimed at ensuring the implementation of state policy in the field of rehabilitation of persons with disabilities, the creation of legal, economic, political, social, social and psychological conditions to meet their needs in restoring health, material support, feasible labor and public activities, by their nature are public in nature and are subject to appeal in administrative proceedings.

The legal status of medical-social expert and military-medical commissions in controversial legal relations in understanding the provisions of the administrative procedural law defines these medical institutions as subjects of authority, has been substantiated. The legal disputes between the Ministry of Defense of Ukraine as the central executive body and the military-medical commissions should be resolved out of court, including through measures of state coercion, it is noted.

Keywords: medico-social examination, military-medical examination, commission's conclusion, administrative justice, public law dispute.

РЕЗЮМЕ

ЗАКЛЮЧЕНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ЭКСПЕРТНЫХ И ВОЕННО-ВРАЧЕБНЫХ КОМИССИЙ КАК ОБЪЕКТ ОБЖАЛОВАНИЯ ОРГАНАМИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ВЛАСТИ: АДМИНИСТРАТИВНО-ПРАВОВОЙ АНАЛИЗ

¹Пивовар И.В., ²Кузьменко О.В., ²Черная В.Г., ³Муратова Д.Б., ⁴Пивовар Ю.И.

¹Верховный Суд; ²Киевский национальный экономический университет им. В. Гетьмана; ³Национальная академия внутренних дел; ⁴Национальный авиационный университет, Украина

Целью исследования явилось определение юрисдикционной природы заключений медико-социальных экспертных комиссий и военно-врачебных комиссий в спорах по их обжалованию органами государственной власти (на примере Министерства обороны Украины).

Материалом исследования являлись более 350 решений административных судов различных инстанций, медицинские заключения и медицинское законодательство, которым регулируется деятельность медико-социальных экспертных комиссий, военно-врачебных комиссий и порядок проведения медико-социальных и военно-врачебных экспертиз. Методологической основой данного исследования послужили метод эмпирического анализа судебной практики, который позволил выявить и проанализировать решения судов, а также методы юридического анализа, систематизации и обобщения медицинского законодательства и другие. Концепция данной статьи основана на применении единого методологического подхода – позитивизма.

Основным результатом исследования стало научное обоснование административно-правовой природы заключений медико-социальных экспертных и военно-врачебных комиссий. В статье отмечается, что заключения данных медицинских учреждений, направленные на обеспечение реализации государственной политики в сфере реабилитации инвалидов, создание правовых, экономических, политических, социально-бытовых и социально-психологических условий для удовлетворения их потребностей в восстановлении здоровья, материального обеспечения, посильной трудовой и общественной деятельности, по своей природе имеют публичный характер и подлежат обжалованию в порядке административного судопроизводства. Обосновано, что правовой статус медико-социальных экспертных и военно-врачебных комиссий в спорных правоотношениях в понимании положений административного процессуального законодательства определяет указанные медицинские учреждения субъектами властных полномочий. Отмечается, что правовые споры между Министерством обороны Украины как центральным органом исполнительной власти и военно-врачебными комиссиями должны решаться во внесудебном порядке, в том числе с помощью мер государственного принуждения.

რეზიუმე

საექსპერტო სამედიცინო-სოციალური და სამხედრო-საექიმო კომისიების დასკვნები, როგორც სახელმწიფო ხელისუფლების ორგანოების მიერ გასაჩივრების ობიექტები: ადმინისტრაციულ-სამართლებრივი ანალიზი

¹ი.პიპოვარი, ²ო.კუზმენკო, ³ვ. ჩორნაია, ⁴დ.მურატოვა, ⁴ი.პიპოვარი

¹უზენაესი სასამართლო; ²კიევის ვ. გეტმანის სახ. ეროვნული ეკონომიკური უნივერსიტეტი; ³შინაგან საქმეთა ეროვნული აკადემია; ⁴ეროვნული საავიაციო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სამედიცინო-სოციალური და სამხედრო-საექიმო საექსპერტო კომისიების დასკვნების იურისდიქციული არსის შეფასება/ განსაზღვრა დავებში მათი გასაჩივრებისას სახელმწიფო ხელისუფლების ორგანოების მიერ (უკრაინის თავდაცვის სამინისტროს მაგალითზე).

კვლევის მასალას წარმოადგენდა სხვადასხვა ინსტანციის ადმინისტრაციული სასამართლოების 350-ზე მეტი გადაწყვეტილება, სამედიცინო დასკვნები, ასევე, სამედიცინო კანონმდებლობა, რითაც რეგულირდება სამედიცინო-სოციალური და სამხედრო-საექიმო საექსპერტო კომისიების საქმიანობა და სამედიცინო-სოციალური და სამხედრო-საექიმო ექსპერტიზის ჩატარების წესი. კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენდა სასამართლო პრაქტიკის ემპირიული ანალიზი, რაც იძლევა სასამართლოების გადაწყვეტილებების განხილვის საშუალებას, ასევე, იურიდიული ანალიზის, სამედიცინო კანონმდებლობის სისტემატიზაციისა და განზოგადების მეთოდები და სხვ. სტატიის კონცეფცია ეფუძნება ერთიანი მეთოდოლოგიური მიდგომის – პოზიტივიზმის გამოყენებას.

კვლევის ძირითად შედეგს წარმოადგენს სამედიცინო-სოციალური და სამხედრო-საექიმო საექსპერტო კომისიების დასკვნების ადმინისტრაციულ-სამართლებრივი ბუნების სამეცნიერო დასაბუთება. სტატიაში აღნიშნულია, რომ სამედიცინო დაწესებულებების დასკვნები მიმართულია ინვალიდების რეაბილიტაციის სფეროში სახელმწიფო პოლიტიკის რეალიზების უზრუნველყოფაზე, სამართლებრივი, ეკონომიკური, პოლიტიკური, სოციალურ-ყოფაცხოვრებითი და სოციალურ-ფსიქოლოგიური პირობების შექმნაზე მათი ჯანმრთელობის აღდგენის საჭიროებების დაკმაყოფილებისათვის, მატერიალური უზრუნველყოფისათვის, შესაძლებლობის შესაბამისი შრომითი და საზოგადოებრივი საქმიანობისათვის; დასკვნები საჯარო და ექვემდებარება გასაჩივრებას ადმინისტრაციული სამართალწარმოების წესით. დასაბუთებულია, რომ სამედიცინო-სოციალური და სამხედრო-საექიმო საექსპერტო კომისიების სამართლებრივი სტატუსი სადავო ურთიერთობებში, ადმინისტრაციული პროცესუალური კანონმდებლობის თვალსაზრისით, ამ სამედიცინო დაწესებულებებს სახელისუფლებო უფლებამოსილებათა სუბიექტებად განსაზღვრავს. აღნიშნულია, რომ სამართლებრივი დავები უკრაინის თავდაცვის სამინისტროს, როგორც აღმასრულებელი ხელისუფლების ცენტრალური ორგანოს, და სამხედრო-საექიმო კომისიებს შორის უნდა წყდებოდეს სასამართლოს გარეშე წესით, მათ შორის – სახელმწიფო იძულების ღონისძიებათა საშუალებით.

МОРАЛЬНЫЙ УЩЕРБ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

¹Булеца С.Б., ²Гринько С.Д., ¹Туряница В.В., ¹Ревуцька И.Е., ¹Панина Ю.С.

¹Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина;

²Хмельницкий университет управления и права, Украина

Больные, обращаясь за медицинской помощью, всегда рассчитывают на предоставление качественной медицинской услуги и быстрое восстановление здоровья. Однако в некоторых случаях медицинский персонал, допуская ошибку, наносит ущерб здоровью пациента, что приводит к нежелательным последствиям, а иногда и к смерти. Обычно крайне мало дел решается в пользу пациентов, так как доказать ошибку или халатность врачей весьма сложно. Такие судебные дела рассматриваются несколько лет, так как для установления причин негативных последствий для здоровья пациента или причин его смерти необходимы специальные знания в области медицины, которыми юристы не обладают. Поэтому назначаются судебно-медицинские экспертизы.

Для обеспечения правовой защиты больных в законодательстве большинства стран предусмотрены нормы о возмещении морального ущерба, порождающие соответствующие правовые обязательства.

Следует отметить, что оценка обязательств по возмещению морального ущерба учеными при зарождении этого способа защиты была неоднозначна. Позиции невозможности такого возмещения придерживались В.И. Синайский [14], Еорши Дюла [37], противоположное мнение высказывали И.А. Покровский [9] и С.А. Беляцкий [2]. С.А. Беляцкий писал, что постоянное игнорирование морального ущерба и моральных интересов, равнодушное отношение к ним суда порождает чувство обиды у потерпевшего и, когда чувство раздражения не находит выхода, растет недовольство, появляется неуверенность в личной безопасности. Моральный ущерб подлежал возмещению только в редких случаях, а в основном, наблюдалось полное его игнорирование. Сейчас эта норма возобновила свое существование в первоначальном виде [8]. Моральный ущерб подлежит возмещению в недовольных отношениях всегда, а в договорных тогда, когда это предусмотрено договором или законом.

Таким образом, возмещение морального ущерба как способ защиты гражданских прав и интересов имеет длительную историю, прошел путь от полного игнорирования возможности его применения для защиты гражданских прав, вплоть до его полного признания.

Целью обзора является комплексный анализ теоретических и практических аспектов возмещения морального ущерба, причиненного физическому лицу при лечении или оказании других медицинских услуг.

Для проведения исследования проблематики возмещения морального ущерба в медицинской сфере осуществлен комплексный анализ и сравнение норм, регламентирующих основания, порядок и размер возмещения морального ущерба в Украине, Венгрии, Словакии, Чехии, Англии, Швеции, Новой Зеландии. Для определения общих тенденций принятия судами решений по делам о возмещении морального ущерба, причиненного врачами, рассмотрены наиболее резонансные дела в указанной сфере, в частности проанализированы 2 дела, которые рассмотрены и решены внутренними Национальными судами Украины, а также 15 дел Европейского суда по правам человека.

При проведении исследования использован метод сравнения для сопоставления особенностей правового регулирования возмещения морального ущерба в Украине и других странах. С целью обобщения судебной практики в сфере рассмотрения дел о возмещении морального ущерба в медицине использованы методы анализа и индукции. Благодаря методу моделирования изучено содержание правоотношений по возмещению морального вреда, являющихся предметом исследуемых судебных дел.

Моральный ущерб может быть вызван физической болью и душевными страданиями вследствие неправильного лечения, потерей близкого человека, разглашением врачебной тайны, психическим заболеванием, возникшим в результате незаконного досудебного расследования или принятия незаконного решения судом (ст. 1176 ГК Украины) [30].

Право на возмещение морального ущерба имеет любой пациент, который считает, что его права нарушены. В странах, в которых признан такой способ защиты, установлены правила по возмещению морального ущерба. В Англии нельзя требовать возмещения морального ущерба в случае отсутствия материального ущерба или физических страданий [34]. В разъяснении Верховного суда Венгрии отмечается, что в случае нарушения личных немущественных прав потерпевший может требовать немущественное возмещение, в случае установления факта имущественных расходов [39]. Пострадавшей стороне необходимо доказать наличие немущественного и имущественного ущерба [32].

В Гражданском кодексе Украины проблеме морального вреда посвящены три статьи (23 1167, 1168). Согласно ч. 2 ст. 23 ГК Украины моральный вред заключается: 1) в физической боли и страданиях, которые физическое лицо испытало в связи с увечьем или иным повреждением здоровья; 2) в душевных страданиях, которые физическое лицо испытало в связи с противоправным поведением относительно его самого, членов его семьи или близких родственников; 3) в душевных страданиях, которые физическое лицо испытало в связи с уничтожением или повреждением его имущества; 4) в унижении чести, достоинства, а также деловой репутации физического или юридического лица [31].

Возмещение морального ущерба следует осуществлять также в случаях, когда незаконные действия органов, осу-

ществляющих оперативно-розыскную деятельность, досудебное расследование, прокуратуры и суда наносят моральный ущерб гражданину, приводят к нарушению его нормальных жизненных условий, требуют от него дополнительных усилий для организации своей жизни (ч. 5 ст. 4 Закона Украины «О порядке возмещения ущерба, причиненного гражданину незаконными действиями органов, осуществляющих оперативно-розыскную деятельность, органов досудебного расследования, прокуратуры и суда»). В понимании этого Закона моральным ущербом являются страдания, причиненные гражданину вследствие физического или психического воздействия, что приводит к ухудшению или лишению возможностей реализации им своих привычек и желаний, ухудшению отношений с окружающими людьми и других негативных последствий морального характера [11]. Таким образом, определяющей в законодательном закреплении содержания морального ущерба также является категория «страдания», которая может быть душевной и физической, а заключаться в унижении чести, достоинства, деловой репутации лица. Как отмечает С.В. Ромовская [13], под понятием «моральный ущерб» следует понимать моральную боль и страдания.

Физические страдания, причиненные при оказании медицинских услуг, могут заключаться в следующем: 1) боль от неправильно проведенных или противопоказанных лечебных манипуляций (лечение) или их последствий; 2) боль, которая не облегчена доступными способами и средствами; 3) боль, которая возникла или продолжается вследствие непредоставления (несвоевременного предоставления) медицинской помощи; 4) чувство голода, жажды, холода [5].

К душевным страданиям судебная практика большинства стран относит чувства гнева, обиды, горя, унижения через: потерю работы, невозможность продолжать занятия спортом, социальную неадаптированность, нарушение привычного образа жизни, невозможность иметь детей и жить нормальной половой жизнью, пропуск времени для лечения; в связи с увечьем, потерей родных или близких людей. При этом уровень страданий и боли не может сводиться к таким простым ощущениям, как недовольство, раздражительность или разочарование. Моральный ущерб должен быть связан с такими негативными эмоциями как горе, чувство стыда, осуждения других, унижение чести, достоинства или деловой репутации [29].

В нормативных актах невозможно предусмотреть весь перечень причинений морального ущерба. В каждом конкретном случае вопрос о факте наличия морального ущерба решается отдельно для каждой потерпевшей стороны с учетом конкретных обстоятельств дела. Рассмотрим несколько случаев из судебной практики Украины.

В декабре 2006 г. Гражданин М. обратился в суд с иском к информационно-консультативному центру «Т.». Иск заключался во взыскании возмещения за материальный ущерб в сумме 1300 грн и моральный - в сумме 50 000 грн. Обосновывая свои требования, истец ссылался на то, что в мае 2006 г. он обратился за медицинской помощью к ответчику, поскольку у него появились признаки болезни мочеполовой системы. В филиале ответчика в марте 2006 г. истец прошел обследование, ему был поставлен диагноз «хронический цистопиелит» и назначена программа оздоровления. Курс лечения завершился в сентябре 2006 г. Поскольку по результатам этого лечения самочувствие и состояние здоровья гражданина М. не улучшились, он обратился к «Х» - урологическому центру, где его обследовали и поставили

диагноз «Рак предстательной железы». Истец считал, что ввиду неправильно поставленного ответчиком диагноза он не смог своевременно получить надлежащую медицинскую помощь. Определением суда от 14.11.2007 г. удовлетворено ходатайство истца о привлечении к участию в деле в качестве ответчиков работников центра «Т.» граждан Р. и К. Суд принял решение о возмещении имущественного ущерба в полном объеме – 1300 грн, а морального – в размере 30 тыс грн, солидарно с ответчиком [12].

В 1997 г. в Днепропетровской детской клинической больнице №3 в отделении патологии новорожденных из-за врачебной ошибки только что родившегося младенца заразили ВИЧ-инфекцией, что выявилось спустя год. Родители инфицированного ребенка прошли обследование, но антитела к вирусу у них не обнаружили. Доказание вины больницы продолжалось около 15 лет. Установили, что вероятным источником инфекции стал другой ребенок, проходивший в то время аналогичные процедуры в больнице. По заключению комиссии управления здравоохранения, инфицирование могло произойти только перинатальным путем, а причиной стало нарушение медсестрами правил проведения манипуляций. В ноябре 2012 года суд первой инстанции удовлетворил иск на сумму 130 000 гривен. Больница подала на апелляцию и выслала на суд целую делегацию своих представителей, что, впрочем, на решение суда не повлияло. Апелляционный суд увеличил сумму компенсации до полутора миллиона гривен. Это беспрецедентное дело стало для судов ориентиром при определении размера возмещения и добавило судам уверенности для принятия решений против врачей и больниц [19].

Естественно, что самые большие душевные страдания человек испытывает в случае смерти членов семьи или близких родственников, что выражается в причинении морального вреда, т.е. в нарушении психического благополучия и душевного равновесия потерпевшего. В результате совершения против потерпевшего правонарушения он испытывает унижение, раздражение, гнев, стыд, отчаяние, физическую боль, ущербность, дискомфортное состояние [7]. Обязательства по возмещению морального ущерба могут возникать только тогда, когда он причинен совершением противоправного поведения в отношении членов семьи или близких родственников лица, который в результате испытал душевные страдания. Такая законодательная позиция является правильной, поскольку душевная или телесная боль нарушает нормальный ритм жизни человека [41].

В Венгрии способ правового решения проблемы душевных страданий известен как «вознаграждение за боль». На уровне правовой категории вместо возмещения морального ущерба такое название было предложено Бойто Дьердьем. Понятие «вознаграждение за боль» касается только посягательств на личные ценности потерпевшего. Решение вопроса о выплате вознаграждения за боль следует проводить исключительно по принципу справедливости. Поэтому при определении размера такого возмещения следует учитывать имущественное положение причинителя вреда и потерпевшего. Вознаграждение боли является денежной оценкой личных переживаний потерпевшего, поэтому право на вознаграждение не переходит по наследству. Единственным исключением из этого правила является ситуация, когда судебный процесс начался при жизни потерпевшего и касался только его [33]. К сравнению, согласно ст. 1230 Гражданского кодекса Украины, к наследнику переходит право на

возмещение морального вреда, которое было присуждено судом наследодателю при его жизни [30].

Согласно гражданскому законодательству Венгрии обязанность уплатить «вознаграждение за боль», назначенное при жизни причинителя вреда, переходит к его наследникам [33].

На сегодня в Гражданском кодексе Венгрии термин «возмещение морального ущерба» заменено на термин «вознаграждение за боль». Он применяется исключительно в случае нарушения личных неимущественных прав, в частности тех, которые касаются запрета дискриминации, нарушения чести, достоинства и репутации, доступа к персональным данным и права на коммерческую тайну, в том числе ноу-хау и другое. Право на вознаграждение за боль имеют физические и юридические лица. Для предъявления требования о вознаграждении за боль потерпевшей стороне не нужно доказывать, что в результате боли наступил любой другой имущественный вред или иное ухудшение ситуации. Однако, нарушитель вправе предоставить доказательства того, что он действовал в этой ситуации правильно. Это является основанием для его освобождения от ответственности. Вознаграждение за боль должно определяться судом в виде одноразовой суммы, с учетом тяжести совершенного правонарушения и степени вины нарушителя, степени воздействия на потерпевшего и воздействия на общественные отношения [40].

Понятие «вознаграждение за боль» применяется также в трудовых правоотношениях между работодателем и работником в случае нарушения деловой репутации сторон, тайны персональных данных, коммерческой тайны, запрета на дискриминацию права на неприкосновенность частной жизни, и тому подобное. Это объясняется тем, что Трудовой кодекс Венгрии предусматривает распространение на трудовые правоотношения норм Гражданского кодекса.

Размер компенсации морального вреда в Венгрии ставится в зависимости от: 1) тяжести нарушенного права; 2) продолжительности нарушения (чем дольше длится нарушение, тем больше размер компенсации и наоборот); 3) количества нарушенных личных неимущественных прав; 4) не имеет значения имущественное или физическое состояние потерпевшего (бедный - богатый, здоровый - больной); 5) суд может отказать в возмещении ущерба, если истец сам нарушил закон и при этом был травмирован; например, суд отказал в иске истцу, так как он самовольно захватил автомобиль [3].

В Украине возмещение морального ущерба является самостоятельным способом защиты гражданских прав и интересов, поэтому применяется независимо от наличия имущественного ущерба (ст. 16 Гражданского кодекса). Моральный ущерб возмещается одновременно, если иное не установлено договором или законом (ст. 23 Гражданского кодекса). Законодатель также признает в качестве потерпевшего как физическое, так и юридическое лицо. При этом юридическое лицо имеет право на возмещение морального вреда только в случае унижения его деловой репутации. При определении размера возмещения морального вреда суд обязан учитывать следующие критерии: характер правонарушения; глубина физических и душевных страданий; ухудшение способностей пострадавшего или лишение его возможности их реализации; степень вины лица, подвергнувшегося моральному ущербу; другие обстоятельства, имеющие существенное значение; требования разумности и справедливости (ч. 3 ст. 23 Гражданского кодекса) [30].

Некоторые дела о компенсации морального ущерба представляют особую трудность в вопросе определения глубины физических и душевных страданий человека. Они требуют специальных знаний в области психологии и психиатрии. В таких случаях в Украине суд может привлечь к участию в судебном заседании специалистов или назначить экспертизу для ответа на поставленные вопросы (психолого-психиатрическую, психолого-медико-психиатрическую). Проведение такой экспертизы позволяет избежать злоупотреблений со стороны потерпевших лиц для получения «без приложения значительных усилий в доказывании факта нанесения морального ущерба и обоснованности размера востребованной компенсации» [10].

В Украине в целом отсутствует законодательный предел (минимальный и максимальный) для определения размера возмещения морального ущерба. Единственным исключением из этого правила является установление размера возмещения в случаях незаконного пребывания под следствием или судом. Так, определение размера возмещения морального ущерба производится исходя из размера не менее одного минимального размера заработной платы за каждый месяц пребывания под следствием или судом (ч. 3 ст. 13 Закона Украины «О порядке возмещения ущерба, причиненного гражданину незаконными действиями органов, осуществляющих оперативно розыскную деятельность, органов досудебного расследования, прокуратуры и суда») [11].

В Венгрии, Словакии и Чехии существует подобная проблема по определению размера компенсации морального ущерба. Существует мнение, что следует определить предельный размер компенсации, которую устанавливает ответчик, например, возмещение расходов на операцию – какая сумма необходима истцу для возвращения самоуважения и тому подобное. Право на возмещение морального ущерба возникает, если другие способы защиты нарушенных неимущественных прав и интересов полностью не удовлетворяют требованиям истца, например, пластическая операция только частично уменьшает деформацию.

В большинстве стран распространен досудебный способ разрешения споров, в частности по получению возмещения морального ущерба. При этом такая досудебная защита применяется сторонами добровольно, потому виновная сторона должна добровольно признать допущенные ею нарушения и возместить причиненный пациенту ущерб. Одним из таких способов является «no fault compensation system» (досудебная компенсация без вины). Она применяется в Швеции, Шотландии, Финляндии, Дании, Новой Зеландии и некоторых штатах США. Система «no fault compensation system» означает, что пациентам, страдающим от потери трудоспособности в результате неправильного лечения, не следует обращаться в суд, чтобы получить компенсацию. Возмещение осуществляется виновной стороной добровольно. В то же время пациенту необходимо доказать, что ущерб причинен самим лечением, а не является следствием его небрежного отношения к лечению [36].

Система «no fault compensation system» имеет преимущества для пациентов: 1) справедливая и адекватная компенсация вреда потерпевшему; 2) быстрая реабилитация, поскольку не нужно ждать, пока судебное разбирательство будет завершено; 3) анализ врачебных ошибок и предотвращение их на будущее; 4) эффективное использование времени и денег; 5) более широкий доступ к правосудию для пациентов [4]. Применение такой системы в Новой Зеландии имеет целью учить пациентов техники безопасности в их

жизнедеятельности во избежание травматизма. Такой подход позволяет избежать подачи жалоб к врачам в случаях, когда пациенты получили травмы из-за того, что не соблюдают технику безопасности [38].

В Украине и во многих странах мира созданы страховые фонды на различные страховые случаи. Среди ученых (С. Антонов) высказываются предложения о создании специального страхового фонда для выплаты возмещения ущерба, причиненного здоровью и жизни в результате предоставления платных медицинских услуг (на примере Швеции) [1]. Создание такого фонда на сегодня в Украине затруднено, так как учреждения здравоохранения получают недостаточное финансирование от государства, а частные медицинские учреждения недостаточно освещены в правовых вопросах.

В 2006 г. Украина взяла на себя обязательства выполнять решения и применять практику Европейского суда по правам человека, которые имеют большое значение для юридической практики в сфере здравоохранения. Считаем для судов наиболее важными такие решения Европейского суда в сфере здравоохранения.

По делу «Ле Конт, Ван Левен и Де Мейер против Бельгии», где Совет Ордена врачей предъявил обвинение врачам в дисциплинарных правонарушениях, признала их виновными и наложила санкции в виде лишения права заниматься профессиональной деятельностью, Европейский суд установил наличие спора о «гражданских правах и обязанностях». В решении отмечалось, что врачи, практикующие как лица свободной профессии, реализуют свое право на занятие врачебной практикой в частных правоотношениях с клиентами и пациентами. В соответствии с правом Бельгии такие отношения, как правило, имеют форму договорных или квазидоговорных отношений, в любом случае устанавливаются непосредственно между отдельными лицами. Публичная власть не может каким-либо образом вмешиваться в этот процесс. Таким образом, речь идет о медицинском праве, которое имеет частный характер, независимо от специфики профессии врача, ее общественного значения и тех особых обязанностей, которые с ней связаны [28].

В деле «Бижиковский против Польши» (2006 г.) [18] подчеркивается необходимость быстрого решения дел, касающихся смерти лица в медицинских учреждениях. Ошибки, допущенные медиками, должны быстро выясняться. Далее эта информация должна безотлагательно распространяться среди персонала медицинского учреждения для избежания повторения негативного опыта в будущем и обеспечения в дальнейшем предоставления качественных медицинских услуг.

В деле «Кац и другие против Украины» [21] Европейским судом по правам человека было принято решение в пользу отца и сына умершей в СИЗО Ольги Биляк. Суд назначил каждому из заявителей по 7000 евро возмещения морального вреда. То есть суд присудил выплатить родственникам умершего моральный ущерб.

В деле «Яковенко против Украины» (2007 г.) [26] речь идет о возмещении имущественного и морального ущерба, причиненного в результате постановки неправильного диагноза (бронхит, респираторная инфекция, лихорадка неизвестного происхождения) и ненадлежащего оказания медицинской помощи больному туберкулезом и СПИДом в Симферопольском следственном изоляторе. Суд вынес решение, что статья 3 Конвенции о защите прав человека и основных свобод была нарушена в части непредоставления

должностными лицами своевременной и соответствующей медицинской помощи заявителю в связи с ВИЧ и туберкулезом. Поэтому было принято решение о возмещении медицинских имущественных расходов в полном объеме - 434 евро; 10000 евро компенсации морального ущерба.

В деле «Акопян против Украины» (2014) [16] за незаконное содержание заявителя в психиатрической больнице ему было присуждено 12000 евро в качестве возмещения морального ущерба.

В деле «Соломахи против Украины» (2011 г.) [24] заявитель жаловался на проведение ему процедуры прививки от дифтерии в то время, когда он болел острым респираторным заболеванием, что привело к возникновению у него ряда хронических болезней. Заявитель также утверждал, что вакцина была низкого качества, поскольку она была несертифицирована, сохранялась в ненадлежащих условиях и срок ее годности истек. По словам заявителя, врачи пытались сфальсифицировать соответствующие медицинские записи и скрыть негативное влияние вакцинации. Суд присудил компенсацию морального ущерба в размере 2400 евро. В связи с тем, что в 2010 году заявитель умер от инфаркта, соответствующая компенсация была присуждена его матери.

Ярким примером возмещения морального ущерба за нарушение права на медицинскую помощь является дело «Марчук против Украины» (2016 г.) [23]. 2-летнюю дочь заявителя доставили в инфекционное отделение больницы с диагнозом острый энтероколит с сопутствующими заболеваниями. Девочка была в критическом состоянии, врачи-реаниматологи провели искусственную вентиляцию легких и сделали закрытый массаж сердца. Однако, через несколько часов девочка умерла. Заявитель утверждал, что его дочь умерла из-за того, что лечащий врач не предоставила своевременную медицинскую помощь девочке. После длительного и затянутого расследования национальные суды освободили врача от наказания в связи с истечением сроков давности. Европейский суд признал, что заявитель получил морального ущерба, и присудил ему компенсацию в размере 4000 евро.

Согласно материалам дела «Борсуков против России» [6], неспособность обеспечить осмотр уролога в период с августа 2007 по декабрь 2008 года, а также неадекватная послеоперационная помощь в декабре 2010-го вызвали длительные психические и физические страдания заявителя, унижали его человеческое достоинство. Исходя из этого, Суд констатировал, что неспособность власти оказать медицинскую помощь, в которой нуждался осужденный, является бесчеловечным и унижающим достоинство обращением в понимании ст. 3 Конвенции о защите прав человека и основных свобод. В своем решении Европейский суд по правам человека присудил заявителю 15000 € в качестве возмещения морального ущерба за отказ предоставить ему в следственном изоляторе «Матросская тишина» необходимую медицинскую помощь.

Права пациента на медицинскую информацию и медицинскую тайну относятся к тем, которые часто нарушаются на практике в нашем государстве. В контексте этого Европейским судом по правам человека по делу «М.С. против Швеции» (1997 г.) [35] указано, что охрана персональных данных, особенно медицинских, имеет основополагающее значение для осуществления права на уважение частной и семейной жизни. Соблюдение конфиденциальности сведений о здоровье составляет основной принцип правовой системы всех государств-участников Конвенции. Он является

значимым не только для защиты частной жизни больных, но и для сохранения их доверия к работникам медицинских учреждений и к системе здравоохранения в целом. Национальное законодательство должно обеспечивать соответствующие гарантии, чтобы исключить любое сообщение или разглашение персональных данных в отношении здоровья, если это не соответствует гарантиям, предусмотренным ст. 8 Конвенции.

В решении Европейского суда по правам человека по делу «Z против Финляндии» (1997 г.) [27] указано, что разглашение информации может иметь разрушительные последствия для частной и семейной жизни человека и для его социального и профессионального положения, унижая его честь и подвергая опасности изоляции.

В решении ЕСПЧ по делу «Бендерский против Украины» [17] суд ссылается на свою практику, согласно которой физическая целостность личности бесспорно вытекает из понятия «личная жизнь» в смысле п. 1 ст. 8 (ст. Решение «X. и Y. против Нидерландов» от 26.03.1985 г, А также «Костелло-Робертс против Соединенного Королевства» от 25.03.1993 г.).

Ярким примером возмещения морального ущерба за распространение неправдивой информации о состоянии здоровья человека является дело «Суриков против Украины» (2017 г.) [25]. Заявитель, работавший на издательстве «Таврида» в должности рабочего, будучи по специальности инженером технологий (окончил полиграфический институт), попросил директора издательства внести его в резерв для занятия должности инженера, соответствующей его квалификации. Заявителю было отказано в занятии должности инженера в связи с состоянием его психического здоровья. Кадровый департамент издательства «Таврида» получил от военкомата справку, в которой говорилось о том, что заявитель был признан непригодным для военной службы в связи с расстройствами психического здоровья. Издательство отправило заявителя на медицинское обследование «с целью определения возможности его трудоустройства» в должности инженера. После прохождения обследования заявителю выдали справку, подписанную шестью медицинскими специалистами, в том числе психиатром и невропатологом, из местной поликлиники, которая показала его возможность занятия должности инженера. Вскоре заявитель был назначен исполняющим обязанности, а через 3 года - как инженер-технолог. При этом заявитель начал гражданское производство против «Тавриды», требуя возмещения ущерба и извинения от своего руководства за нарушение чести и достоинства, которое произошло в результате распространения информации относительно медицинских оснований для признания его непригодным для военной службы. Европейский суд по правам человека признал нарушение права на уважение личной жизни и присудил заявителю компенсацию в размере 6000 евро. Хотя Суд не удовлетворил требования заявителя об извинении со стороны издательства, ввести наряду с возмещением морального ущерба осуществление публичного извинения перед потерпевшим представляется положительной практикой.

Внимания также заслуживает решение Европейского суда по правам человека по делу «Авилкина и другие против Российской Федерации» (2013 г.) [15]. Заявительницы, которые являются членами религиозной организации Свидетелей Иеговы, обратились за защитой своего нарушенного права на уважение частной жизни. Нарушение состояло в том, что медицинские учреждения, в которых они проходи-

ли лечение, на запрос прокуратуры предоставили информацию о методах лечения, которые были применены к заявительницам. Речь шла об использовании именно бескровных методов в связи с религиозными убеждениями пациенток. Запрос прокуратуры касался расследования по делу против религиозной организации, членами которой были заявительницы. Европейский суд принял решение в пользу пострадавших женщин и присудил каждой из них компенсацию морального ущерба в размере 5000 евро.

В деле «Л. Х. против Латвии» (2014 г.) [22] пострадавшей является заявительница, которой в 1997 году во время родов путем кесарева сечения была применена перевязка маточных труб (хирургическая контрацепция) без согласия женщины. За проведение несогласованной с ней перевязки маточных труб латвийский суд присудил ей компенсацию за незаконную стерилизацию в размере 10 000 латвийских латов. В то же время директор больницы, где рожала заявительница, инициировал проведение административного расследования с целью оценки медицинского вмешательства, которому подверглась заявительница. Расследование проводила Инспекция по контролю качества медицинского лечения и трудоспособности «MADEKKI». Заявительница утверждала, что «MADEKKI» действовала незаконно, подав запрос на получение информации о здоровье заявительницы, поскольку это нарушало право последней на уважение частной жизни. Это право и в дальнейшем нарушалось, когда «MADEKKI» незаконно передала данные заявительницы в больницу, в которой проходили роды. Европейский суд по правам человека признал, что заявительница получила стресс и пережила сильные волнения, в связи с чем присудил ей 11000 евро в качестве компенсации за моральный ущерб.

Дело «И. против Финляндии» (2008 г.) [20] также касается права на уважение частной жизни. Заявительница, работая медсестрой в больнице, одновременно посещала поликлинику инфекционных заболеваний в той же больнице, в связи с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Поскольку ее коллеги начали сплетничать о ней, у заявительницы возникло подозрение, что они знают о ее диагнозе. В то время персонал больницы имел свободный доступ к идентификационному списку пациентов, в котором была информация о диагнозах пациентов. После этого заявительница была внесена в идентификационный список под вымышленным именем. И хотя было проведено административное расследование, однако так и не удалось установить, кто именно получил доступ к персональным данным заявителя о состоянии ее здоровья и распространил информацию среди коллег. Заявительнице пришлось сменить работу. Европейский суд по правам человека присудил компенсацию морального ущерба в размере 8000 евро.

Итак, любое причинение вреда врачами и медицинскими учреждениями, даже наименьшее, считается вмешательством в право на уважение частной жизни.

Выводы.

В связи с рассмотренными выше проблемами возникает множество вопросов, связанных с применением норм права, регулирующих компенсацию морального ущерба в Украине. Действующее законодательство нельзя признать совершенным. Численность норм, разбросанных по разным законодательным актам, не только не способствует единообразному применению данного института права, но и порождает разное чтение и коллизии в правоприменительной практике. Суды при рассмотрении дел ссылаются на отсутствие специальных законов, предусматривающих ответственность за причинение морального вреда. Поэтому

необходимо разработать комплексный законодательный акт, который урегулирует вопросы, имеющие неимущественный характер, в частности давал бы определение жизни, морального ущерба, пути его оценки и указывал на сферу их применения.

Необходимо разработать шкалу возмещения морального ущерба в медицине в зависимости от тяжести правонарушения. Следует четко указывать в договоре о предоставлении медицинских услуг о возмещении морального ущерба, причиненного совершением правонарушения.

Основанием для возмещения морального ущерба являются душевные страдания, связанные с предоставлением ненадлежащих медицинских услуг. Они могут заключаться в унижении, раздражении, гневе, стыде, отчаянии, физической боли, ущербности, дискомфорта состоянии и других нарушениях психического благополучия человека.

Размер компенсации за моральный ущерб должен определяться в соответствии с требованиями справедливости, добросовестности и разумности.

Для обеспечения осуществления возмещения имущественного и морального ущерба, причиненного здоровью в результате предоставления платных медицинских услуг, необходимо создать специальный страховой фонд для осуществления страховых выплат.

Для подтверждения факта причинения душевных страданий следует проводить психолого-психиатрическую и психолого-медико-психиатрическую экспертизу.

Рекомендуется, наряду с возмещением морального ущерба ввести институт публичного извинения перед потерпевшим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов С.В. Особливості відшкодування шкоди, заподіяної пацієнтові невдалим медичним втручанням. Управління закладом охорони здоров'я. 2007;7 [Електронний ресурс]. URL: <http://www.medlawcenter.com.ua/ru/publications/76.html> (дата звернення: 16.11.2018).
2. Беляцкий С.А. Возмещение морального вреда. Спб.1915. 123.
3. Булеца С.Б. Проблема визначення розміру компенсації моральної шкоди, заподіяної життю та здоров'ю фізичної особи в Україні та Угорщині. Проблеми здійснення та захисту особистих немайнових прав фізичної особи в умовах євроінтеграції: Науково-практичний стіл: Збірник тез наукових повідомлень учасників (м. Хмельницький, 12 жовтня 2007 року) / Ред. кол. Білоусов Ю.В., Бобрик В. І. Тернопіль: Підручники і посібники, 2007. С. 80–87.
4. Булеца С.Б. Способи досудового захисту прав медичного працівника та пацієнта. Науковий вісник Ужгородського національного університету: Серія ПРАВО. 2011;15(1):141-147.
5. Булеца С.Б. Цивільні правовідносини, що виникають у сфері здійснення медичної діяльності: теоретичні та практичні проблеми. [Дисертація на здобуття вчен. ступ. д-ра юрид. наук]. Одеса: Національний університет «Одеська юридична академія»; 2016. 437 с.
6. Дело «Барсуков против Российской Федерации» (Жалоба № 51252/09): По материалам Постановления Европейского Суда по правам человека от 6 июня 2017 года [Электронный ресурс]. URL: (дата обращения: 20.11.2018).
7. Малейн Н.С. О моральном вреде. Советское государство и право. 1993;3:32–39.
8. Палиюк В.П. Моральный вред: монография. Одесса: Одесская государственная юридическая академия, 2000. 243.

9. Покровский И.А. Основные проблемы гражданского права. М.: Статут, 2001. 354 с.
10. Примак В.Д. Відшкодування моральної шкоди на засадах справедливості, розумності й добросовісності: монографія. К.: Юрінком Інтер, 2014. 432 с.
11. Про порядок відшкодування шкоди, завданої громадянинові незаконним діями органів, що здійснюють оперативно-розшукову діяльність, органів досудового розслідування, прокуратури і суду: Закон України від 01.12.1994 р. № 266-94-ВР (у ред. від 01.03.2016 р.). Відомості Верховної Ради України. 1995;1:1.
12. Рішення апеляційного суду Львівської області від 11 квітня 2014 р., судова справа № 456/72/2011 [Електронний ресурс]. URL: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/38396159> (дата звернення: 02.11.2018).
13. Ромовська З. В. Спірні питання відшкодування моральної шкоди. Вісник Верховного Суду України. 2005;5:41-44.
14. Синайский В.И. Русское гражданское право. Киев, 1915. 287.
15. Справа «Авілкіна та інші проти Російської Федерації» (Заява № 1585/09): Європейський суд з прав людини, 14 травня 2013 р. [Електронний ресурс]. URL: <https://rm.coe.int/168059920d> (дата звернення: 21.11.2018).
16. Справа «Акопян проти України» (Заява № 12317/06): Європейський суд з прав людини, 05 вересня 2014 р. [Електронний ресурс]. URL: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/974_a13 (дата звернення: 19.11.2018).
17. Справа «Бендерський проти України» (Заява № 22750/02): Європейський суд з прав людини, 15 листопада 2007 р. [Електронний ресурс]. URL: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/974_313 (дата звернення: 20.11.2018).
18. Справа «Бижиковський проти Польщі» (Заява № 11562/05): Європейський суд з прав людини, 27 червня 2006 р. Вибрані справи Європейського суду з прав людини. Випуск VI [Електронний ресурс]. URL: <https://hudoc.echr.coe.int/app/conversion> (дата звернення: 17.11.2018).
19. Справа дніпропетровських лікарів: півмільйона компенсації через зараження ВІЛ-інфекцією. Судові справи, які змінюють Україну [Електронний ресурс]. URL: <https://helsinki.org.ua> (дата звернення: 15.11.2018).
20. Справа «І. проти Фінляндії» (Заява № 20511/03): Європейський суд з прав людини, 17 липня 2008 р. [Електронний ресурс]. URL: <https://rm.coe.int/168059920d> (дата звернення: 02.12.2018).
21. Справа «Кац та інші проти України» (Заява № 29971/04): Європейський суд з прав людини, 18 грудня 2008 р. [Електронний ресурс]. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws> (дата звернення: 19.11.2018).
22. Справа «Л. Х. проти Латвії» (Заява № 52019/07): Європейський суд з прав людини, 29 квітня 2014 р. [Електронний ресурс]. URL: <https://rm.coe.int/168059920d> (дата звернення: 02.12.2018).
23. Справа «Марчук проти України» (Заява № 65663/12): Європейський суд з прав людини, 28 липня 2016 р. [Електронний ресурс]. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws> (дата звернення: 02.12.2018).
24. Справа «Соломакін проти України» (Заява № 24429/03) Європейський суд з прав людини, 24 вересня 2012 р. [Електронний ресурс]. URL: <http://old.minjust.gov.ua/file/37281.docx> (дата звернення: 19.11.2018).
25. Справа «Суриков проти України» (Заява № 42788/06): Європейський суд з прав людини, 26 січня 2017 р. [Електронний ресурс]. URL: <https://edera.gitbooks.io/human-rights> (дата звернення: 02.12.2018).
26. Справа «Яковенко проти України» (Заява № 15825/06): Європейський суд з прав людини, 25 жовтня 2007 р. <http://zakon.rada.gov.ua> (дата звернення: 19.11.2018).
27. Справа «Z проти Фінляндії» (Заява №22009/93): Європейський суд з прав людини, 25 січня 1997 р. <http://medicallaw.org.ua> (дата звернення: 20.11.2018).
28. Сфера застосування права на справедливий судовий розгляд у цивільному судочинстві. Правовий портал «LEX» [Електронний ресурс]. URL: <http://ukr-pravo.at.ua/index/0-950> (дата звернення: 17.11.2018).
29. Толкачов Д.І. Методологічні засади визначення поняття моральної шкоди. Науковий вісник УжНУ: Серія Право. 2010;13(1):250-253.
30. Цивільний кодекс України: Закон України від 16.01.2003 р. № 435-IV (у ред. від 04.11.2018 р.). Відомості Верховної Ради України. 2003;40:356.
31. Цивільний кодекс України: Науково-практичний коментар: У 2 ч./ За заг. Ред. Я.М. Шевченко. К.: Концерн «Видавничий Дім «Ін Юре», 2004. Ч.1. 692 с.
32. A polgári Törvénykönyv Magyarázata: 1 kötet / Gellert György. Budapest, 2001; 296.
33. Boytha György. A Személyiségi jogok megsértésének vagyoni szankcionálása. Polgári Jogi Kodifikáció 2003; 1(5):2-5.
34. Case of Lynch v Knight (1861): Judgment European Court of Human Rights, 9 May, 11 July 1861 [Electronic resource]. URL: <http://www.commonlii.org/uk> (Last accessed: 16.11.2018).
35. Case of M.S. v. Sweden (Application № 74/1996/693/885): European Court of Human Rights, 27 August 1997 [Electronic resource]. URL: <https://www.globalhealthrights.org> (Last accessed: 20.11.2018).
36. Dr Anne-Maree Farrell, Ms Sarah Devaney, Ms Amber Dar. No-fault compensation schemes for medical injury: A Review. School of Law, University of Manchester. Scottish Government Social Research. 2010 [Electronic resource]. URL: <http://www.gov.scot/Resource/0039/00394407.pdf> (Last accessed: 13.11.2018).
37. Eörsi Gyula. A polgári jogi kártérítési felelősség kézikönyve. Budapest: 1960. 92.
38. Katharine A Wallis. No-fault, no difference: no-fault compensation for medical injury and healthcare ethics and practice. British Journal of General Practice. January 2017; 67(654) [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198606/> (Last accessed: 15.11.2018).
39. Legfelsőbb Bíróság Pfv. III. 24313.1998. Birósági Határozatok. 2001;1:12.
40. Polgári Törvénykönyv 2013. évi V. Törvény [Elektronikus forrás]. URL: <http://ptk2013.hu/wp-content/uploads> (a kezelés időpontja: 15.11.2018).
41. Törő Károly. A nem vagyoni kártérítés gyakorlati kérdései. Magyar Jog. 1999;3:450-454.

SUMMARY

MORAL DAMAGE IN MEDICINE (REVIEW)

¹Buletsa S., ²Grinko S., ¹Turyanitsya V., ¹Revutska I., ¹Panina Yu.

¹State institution of higher education «Uzhgorod National University»; ²Khmelnitsky University of Management and Law, Ukraine

The purpose of the article is to conduct a comprehensive analysis of the theoretical and practical aspects of compensation for

moral damage caused to an individual in connection with the treatment or provision of other medical services.

The theoretical and legal grounds for moral damage in the medical sphere were investigated in accordance with the legislation of Ukraine, Hungary, Slovakia, Czech Republic, England, Sweden, and New Zealand. The practical experience of compensation for moral damage inflicted by medical workers was summarized on the basis of an analysis of cases that were considered by the European Court of Human Rights. In particular, 15 cases have been investigated, which clearly indicate that the court makes a lawful decision in favor of victims and awarding compensation to them for moral damage.

According to the results of the study, the main shortcomings in the Ukrainian legislation on the compensation of moral damage in medicine were identified. In particular, there is proved the imperfection and collision of the normative base, which requires unification. A significant disadvantage is the lack of any criteria and limits in the legislation of Ukraine for determining the amount of inflicted moral damage. The necessity of introducing into the legal system of Ukraine the mechanisms for ensuring the implementation of compensation for moral damage caused by the provision of paid medical services is substantiated. In the context of this, it is proposed to create a special insurance fund for insurance payments, as well as to introduce the practice of conducting psychologico-psychiatric and psychologico-medico-psychiatric examinations to confirm the fact of causing moral harm.

Keywords: moral damage, medical services, European Court of Human Rights, compensation, medical error.

РЕЗЮМЕ

МОРАЛЬНЫЙ УЩЕРБ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

¹Булеца С.Б., ²Гринько С.Д., ¹Турияница В.В.,
¹Ревуцька И.Е., ¹Панина Ю.С.

¹Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина; ²Хмельницкий университет управления и права, Украина

Целью обзора является комплексный анализ теоретических и практических аспектов возмещения морального ущерба, причиненного физическому лицу при лечении или оказании других медицинских услуг.

Исследованы теоретические и правовые основания для возмещения морального ущерба в медицинской сфере в соответствии с законодательством Украины, Венгрии, Словакии, Чехии, Англии, Швеции, Новой Зеландии. Практический опыт возмещения морального ущерба, причиненного медицинскими работниками, обобщен на основе анализа дел, рассмотренных Европейским судом по правам человека. Исследованы 15 кейсов, демонстрирующих принятие Судом решений в пользу потерпевших и присуждение им компенсации за нанесенный моральный ущерб.

По результатам проведенного исследования определены основные недостатки в украинском законодательном регулировании возмещения морального ущерба в медицине, в частности доказано несовершенство и коллизонность нормативной базы, которая требует унификации. Существенным недостатком признано отсутствие в зако-

нодательстве Украины каких-либо критериев и границ для определения размера причиненного морального ущерба. Обоснована необходимость введения в правовую систему Украины механизмов обеспечения возмещения морального ущерба, причиненного в связи с предоставлением платных медицинских услуг. В контексте этого предлагается создать специальный страховой фонд для осуществления страховых выплат, а также ввести практику проведения психолого-психиатрических и психолого-медико-психиатрических экспертиз для подтверждения факта причинения морального ущерба.

რეზიუმე

მორალური ზიანი მედიცინაში (მიმოხილვა)

¹ს.ბულეცა, ²ს.გრინკო, ¹ვ.ტურიანიცია,
¹ი.რევუცკა, ¹ი.უ.პანინა

¹უეგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა;
²ხმელნიცკის მართვისა და სამართლის უნივერსიტეტი, უკრაინა

სამეცნიერო მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენდა ფიზიკური პირისათვის მეურნეობით ან სხვა სამედიცინო მომსახურებით მიყენებული მორალური ზიანის ანაზღაურების თეორიული და პრაქტიკული ასპექტების კომპლექსური ანალიზი.

გამოკვლეულია სამედიცინო სფეროში მორალური ზიანის კომპენსაციის თეორიული და სამართლებრივი საფუძვლები უკრაინის, უნგრეთის, სლოვაკეთის, ჩეხეთის, ინგლისის, შვედეთის და ახალი ზელანდიის კანონმდებლობათა შესაბამისად. მედიცინის მუშაკთა მიერ მიყენებული მორალური ზიანის ანაზღაურების პრაქტიკული გამოცდილება განზოგადდა აღმნიშნის უფლებათა ევროპული სასამართლოს მიერ განხილული შემთხვევების ანალიზის საფუძველზე. შესწავლილია 15 საქმე (ქეისი), სადაც გამოვლინდა სასამართლოს მიერ მიღებული გადაწყვეტილებები დაზარალებულთა სასარგებლოდ და მიყენებული მორალური ზიანისათვის მათთვის კომპენსაციის გაცემით.

კვლევის შედეგების მიხედვით გამოვლენილია მედიცინაში მორალური ზიანის ანაზღაურების საკანონმდებლო რეგულაციის ძირითადი ხარვეზები უკრაინაში. კერძოდ, დადასტურებულია ნორმატიული ბაზის არასრულყოფილება და კოლიზიურობა, რაც უნიფიცირებას მოითხოვს. მნიშვნელოვან ხარვეზად აღიარებულია მორალური ზიანის განსაზღვრის რაიმე კრიტერიუმის და ნორმების არარსებობა უკრაინის კანონმდებლობაში. დასაბუთებულია უკრაინის სამართლებრივ სისტემაში მექანიზმების შემოღების აუცილებლობა ფასიანი სამედიცინო მომსახურების გაწევასთან დაკავშირებული მორალური ზიანისთვის კომპენსაციის უზრუნველყოფისათვის. ამ კონტექსტში შემოთავაზებულია სპეციალური სადაზღვევო ფონდის შექმნა სადაზღვევო გადასახადების განხორციელებისათვის, ასევე, ფსიქოლოგიურ-ფსიქიატრიული და ფსიქოლოგიურ-სამედიცინო-ფსიქიატრიული ექსპერტიზის ჩატარების პრაქტიკის შემოღება მორალური ზიანის მიყენების ფაქტის დადგენისათვის.

PATENTING OF MEDICINES IN UKRAINE THROUGH THE PRISM OF THE ASSOCIATION AGREEMENT WITH THE EU AND THE TRIPS AGREEMENT: IMPROVEMENT IN MEDICAL AND ADMINISTRATIVE REGULATIONS

¹Deshko L., ¹Ivasyn O., ¹Gurzhi T., ¹Novikova T., ²Radyshevska O.

¹Kyiv National University of Trade and Economics; ²Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

The medicines market is one of the most dynamic ones in the world. The main inventions of new drugs have been worked out in the most significant therapeutic areas. They are accompanied by high risks aside and require significant investments. A tool that motivates researchers and manufacturers in the pharmaceutical industry to develop and research the properties of medicines that can be positioned as innovative is patents [3,11]. The World Intellectual Property Organization emphasizes that on the international level the purpose of the patent system is to promote innovation, diffusion and transfer of technology by providing the exclusive right to prevent others from using the patented invention without the consent of the patent holder, on condition that the patent holder fully discloses the essence of the invention for a broad public society [8]. The result of the international cooperation of different states was the creation of an international legal mechanism for the protection of intellectual property on overall levels and on regional local levels. Thus, one of the World Trade Organization's multilateral trade agreements (hereinafter referred to as "the WTO") is the Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS). In the EU the European Commission has taken measures aimed at harmonizing intellectual property legislation in order to integrate intellectual property into the EU Common Market.

At the same time, despite that fact on the one hand, EU Member States are the WTO members and bound to act according to international obligations under the WTO agreements, along with issues of harmonizing EU Law with the rights of EU member-states as one of the most acute. In particular, in cases where the EU Law regulates the area of intellectual property protection defined by the TRIPS Agreement, the EU Court has banned the direct action of the TRIPS Agreement. As a matter of fact, this issue is actual also for Ukraine, on one hand, as the WTO member-country Ukraine has implemented a number of flexible provisions of the TRIPS Agreement. On the other hand, the Association Agreement between Ukraine and the European Union, the European Atomic Energy Community and their member-states requires changes in relation to fulfilling Ukraine's obligations under the TRIPS Agreement.

The acceptance of the results of the Doha Round of the TRIPS Agreement provoked a debate among scholars on the legal status of the Agreement in accordance with the Vienna Convention on the Law of Treaties [5,14]. The prohibition of the EU's direct authorization of the TRIPS Agreement has created a forum for discussion of scientists and experts on the relationship and interaction of the WTO Law and the EU Law together with member-states in the field of intellectual property protection. In particular, this issue is discussed in the dissertation of D. Chibisova [20]. Scientists come to the conclusion that the adoption of the TRIPS Agreement sets minimal standards for the protection of intellectual property rights, which are to be reflected in the National legislation, and compliance of which is mandatory for all the WTO members. It goes without saying that we are talking about the national legislation of the EU member-states. V. Potekhina [17], B. Dhar [4], Mindrul A. [12] sharing this point of view, emphasize that the TRIPS Agreement is based on the concept of intellectual property protection, according to which private

interests dominate over the public ones. O. Kadetova initiated a discussion in her monographic study on the place of the Association Agreement between Ukraine and the European Union in the system of sources of intellectual property rights, the peculiarities of the harmonization of the Civil Law of Ukraine with EU legislation in the field of intellectual property through the prism of the Association Agreement and its impact on the development of the national legislation in this area. The scholar does not exclude the conflict between the provisions of the Association Agreement of Ukraine with the EU and National Legislation, but concludes that the most promising way to resolve the conflicts between the provisions of the Association Agreement with the EU and the National Legislation until they are eliminated being the confirmation of the application of provisions in the Judicial Practice Agreement. [9]. At the same time, as we can see, the implementation of the TRIPS Agreement by Ukraine was left out of attention of the author as well as the fulfillment of Ukraine's obligations under the TRIPS Agreement in the context of the European integration aspirations. On the contrary to the aforementioned researchers, the scholar concludes that harmonization of the National Legislation in the field of intellectual property with EU Laws and Standards directs its effect on the implementation of the foundations of European Law, which is based on human-centered approach. In addition, O. Kadetova grounds that the extension of the *acquis communautaire* to Ukraine in the field of civil law regulation of intellectual property relations is supposed not just to implement European standards, but also to at large extent, to spread of European Law onto the National legal system, including intellectual property rights. Alongside the issue of patenting medicinal products in the context of trade liberalization in the EU is raised in discourses on the balance of public and private interests [3] and their protection [2].

Thus, such a comprehensive research on the implementations of obligations under the TRIPS Agreement by the EU member-states and the countries that have concluded the Association Agreement with the EU has not been yet investigated.

The foregoing witnesses that the chosen research object is relevant theoretically and practically overdue.

This article launches a discussion on patenting medicines in Ukraine through the prism of the Association Agreement with the EU and the TRIPS Agreement.

The main purpose of the article is to establish the peculiarities of harmonization of Ukrainian Legislation system with the EU legislation in the field of pharmaceutical patenting through the prism of the TRIPS Agreement and the Association Agreement.

The methodological basis of the research is general methods of scientific acknowledgement. The analysis of the *pacta sunt servanda* principle and the terms of the Trips, Trips plus, the Association Agreements was carried out using the formal logic method. The comparative-legal method has allowed to analyze the provisions of the domestic legislation of Ukraine and the EU Law on the patenting of medicines. The structural-logical method was used to study the current state of implementation of the flexible provisions of the TRIPS Agreement plus in the context of the Association Agreement.

Main part. The Agreement on The Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) is one of the multilateral trade agreements that are adopted by all members of the World Trade Organization. When adopting the TRIPS Agreement and accession to the WTO, most of the developing and the least developed countries acquired a deferment up to 2016 in order to the enforcement of pharmaceutical patent regulations [13]. The introduction of the TRIPS Agreement in the National Legislation systems of different states at the moment of their accession to the WTO is rather diverse, and therefore today we observe quite a different set of rights and obligations for the similar results of intellectual activity [13]. Along with it, according to the TRIPS Agreement, the member states may use its flexible provisions at their own discretion. Thus, unlike Ukraine, Germany, Latvia, Lithuania, Estonia and other EU countries took advantage of such a flexible principle as the exclusion diagnostic, therapeutic and surgical methods of treatment from the legal protection of patent law. Accordingly, the Ukrainian legislation on patents is subject to treatment in legal regime of utility model, which contradicts its legal nature and the European doctrine of intellectual property [10]. Also, unlike Ukraine, the EU member-states have implemented such flexible provision of the TRIPS-plus Agreement as the Bolar exception, which defines the circumstances in which patent holders lose their right to prevent third parties from committing acts that would otherwise be considered as violation of their patent rights and the exception of «The possibility of patent objection before the issuance of the Patent». The exceptions of «The possibility of the experimental use of a patented invention excluding commercial purpose» and «The possibility of a patent objection after the issuance of the Patent» is implemented by both Ukraine and the majority of EU member-states.

Thus, despite the fact that Ukraine applies strengthened requirements for the protection of intellectual property, which stipulates possibility to apply the above-mentioned «flexible elements» of the TRIPS Agreement, only some of these flexible provisions are implemented in Ukrainian Legislation. On the contrary to the requirements of the TRIPS Agreement and the EU standards in Ukraine, similar results of intellectual activity are protected as inventions and as utility models. There is a large proportion of patents issued without a qualification examination and analysis. There are no «post-grant opposition» procedures applied. This leads to a high level of abuses of intellectual property rights and indicates a decrease on the level of intellectual property protection for the trustful holders of the reserved rights [3,18].

Taking into account the requirements of European Union Law in the field of protection of the rights for inventions and utility models as well as the provisions of the Association Agreement the following innovations are envisaged in the Ukrainian legislation: 1) the list of technology objects that are not subject to legal protection is expanded; 2) the possibility of filing applications in electronic form is provided; 3) the right to any person to submit a reasoned objection to the application for the examination institution within six months from the date of publication of the information about the application for invention; 4) the procedure for granting additional protection of the rights to inventions is specified; 5) the list of rights and obligations of subjects of rights to inventions (utility models) is expanded; 6) the possibility of recognizing the rights for the invention and the utility model invalid by administrative procedure is provided («post-grant opposition») [18,19].

The creation of the Association between Ukraine on the one hand and the EU and its member-states on the other hand, led to the necessity for radical patent reform in the Healthcare sector

in Ukraine, regarding the requirements of the European Union Law to protect the rights for inventions and utility models as well as the provisions of the Association Agreement. Thus, in the Legislation System of Ukraine the list of technology objects that are not subject to legal protection is extended; the possibility of submitting applications in electronic form is foreseen; the right of any person to submit for the examination institution a reasoned objection to the application within six months from the date of publication of the information about the application for invention is provided; the procedure for providing additional protection of rights for inventions is specified; the list of rights and obligations of subjects of rights to inventions (utility models) is expanded; the possibility of recognizing the rights to the invention and utility model invalid by administrative procedure is provided («post-grant opposition») [18,19].

At the same time, as the EU member-states so Ukraine faces the issue of fulfilling its obligations under the TRIPS Agreement and further steps towards the harmonization of Ukraine's legislation with the EU Law.

Therefore, the adoption of the TRIPS Agreement was a significant step forward in resolving issues of international legal protection of intellectual property. And the EU was and remains one of the most active WTO members and authors of the TRIPS Agreement. Here and after in the EU the minimal standards of protection provided by the TRIPS are considered understated [6]. As V. Pashkov rightly stresses, «The Doha Declaration on TRIPS and Public Health» determines the importance of implementing and interpreting the TRIPS Agreement in the most favorable way to protect public health by ensuring the availability of existing medicines for the population and creating conditions for the production of new ones. The Declaration also states that the provisions of this Agreement are not contradictory and should not contradict the rights of member-states to take appropriate measures to protect public health. But unfortunately, the legal status of the Declaration has not been determined so far, and the question of its legal force is controversial in the WTO Law» [16].

The relationship between intellectual property rights and Community Law is problematic. Despite the fact that the Community Treaty does not contain provisions governing intellectual property rights, the European Court of Justice has acknowledged that the inconsistency of intellectual property rights issues could create barriers to free trade within the EU. The EU provides interpretation itself, as well as clarity and supplement the TRIPS Agreement referred to remove the above-mentioned barriers and increases the level of protection of intellectual property. The most advanced are the requirements for its protection in the patenting of medicinal products. Such an interpretation, addition and refinement exist for EU member-states, EU associates, states with which bilateral free trade agreements have been signed. Moreover, the EU as the customs union is the member of the WTO. It follows that the EU may provide interpretation of the provisions of the TRIPS Agreement in its regulations, which are mandatory for the implementation of the above-mentioned countries into the National Law.

Widening of the EU's interpretation of the EU regulations in the area of intellectual property rights and obligations of the EU under the TRIPS Agreement entails increasing competition between EU Law and WTO on this issue. Scientists are unanimous in the opinion that the EU is gradually becoming an institution authorized to create its own, often higher than the TRIPS Agreement, standards of intellectual property protection. The EU interprets TRIPS agreement through the EU's own intellectual property rights protection mechanisms.

D. Chibisov and V. Pashkov argue that this contradicts the Vienna Convention on the Law of Treaties, since the EU gives TRIPS lower status than the EU-based Treaty [15,20]. We cannot disagree with such a point of view.

First, the sources of EU Law are: 1) founding treaties (so-called primary legislation); 2) international (additional) agreements with international organizations and other countries; 3) regulations, directives, recommendations and conclusions (so-called secondary legislation); 4) the decision, the conclusions of the European Court, as well as the general principles developed by the European Court. Thus, the TRIPS Agreement by its nature can not belong to the EEC constituent agreements. Moreover, since the founding treaties establish the foundations of the EU Law in case that they are contrary to the norms contained in international agreements, the founding treaties are predominant.

Secondly, the TRIPS Agreement forms an integral part of the EU Law, and by its very nature is included to the group of EU Law sources: «international (additional) agreements with international organizations and other countries».

The EU takes a very active role in the work of the WTO both as The Customs Union and in regards of the rights and obligations of EU member-states [1, p. 904]. D. Chibisov, V. Pashkov and S. Sabrayan agreed taking into account the large number of EU directives and regulations that establish rules and procedures for the protection of intellectual property within the framework of the Union; the EU hardly provides rights (competences) to member-states in the field intellectual property [7,15,16,20,21]. First of all, these are directives and regulations that specify, interpret, or supplement the obligations of the Union under the TRIPS Agreement.

It is hard to disagree with such an opinion. Thus, regulations are acts of the Council of Ministers or the European Commission designed to establish common rules that are applied uniformly in all EU member-states. The Directive is also the main instrument for harmonizing the laws of the member-states. Since the Community Treaty is still an international agreement for the member-states, there may be conflicts between EU Law and the National Law. In this case, the method of incorporation of international agreements is taken into account. In addition, the National Law can only be repealed by the national authority in accordance with the domestic Law of the EU member-state.

Conclusion.

1. It has been found that the EU interprets, clarifies and completes itself the TRIPS Agreement for EU member states, EU associates, states with which bilateral free trade agreements are bound.

2. It has been established that the TRIPS Agreement by its nature can not belong to the EEC Treaty because it does not establish the foundations of EU law. If the rules of the TRIPS Agreement are in conflict with the norms of the constituent agreements, the constituent agreements are prevailing. By its nature the TRIPS Agreement is one of the EU's sources of "international (additional) agreements with international organizations and other countries" and forms an integral part of the EU Law.

3. The following features of the harmonization of Ukrainian legislation with the EU legislation in the field of pharmaceutical patenting through the prism of the TRIPS Agreement and the Association Agreement established, they are: 1) the object of the utility model is to be the device but not the methods of treatment in the legal mode of the utility model; 2) the establishment of such conditions for the provision of legal protection is industrial suitability and novelty; 3) obligatory examination of the appli-

cation for a utility model for the issuance of the patent; 4) the period of validity of intellectual property rights is 10 years; 5) establishment of an administrative procedure for the invalidation of intellectual property rights for a utility model; 6) the establishment of the duty of the patent office on the application of any person to provide an official search report on the application filed within 6 months.

REFERENCES

1. Billiet S. From GATT to the WTO: The Internal Struggle for External Competences in the EU // CMS. 2006; №44: 904–906.
2. Deshko L. Application of legal entities to the European Court of Human Rights: a significant disadvantage as the condition of admissibility // Croatian International Relations Review. 2018; №24 (83): 84–103.
3. Deshko L. Patenting of medicinal products: the experience of implementation of the flexible provisions of the TRIPS-plus Agreement by foreign countries and the fundamental patent reform in Ukraine // Georgian Medical News. 2018; №9: 161–164.
4. Dhar B., Rao C. Transfer of Technology for Successful Integration into the Global Economy: a Case Study of the Pharmaceutical Industry in India. (UNCTAD/ITE/ IPC/2003/6). New York and Geneva: United Nations, 2003. P. 87–140.
5. Gathii J. The legal status of the Doha Declaration on TRIPS and public health under the Vienna Convention on the law of treaties / Harvard Journal of Law & Technology. 2002; №2: 317.
6. Santa-Cruz S. Intellectual Property Provisions in European Union Trade Agreements: Implications for Developing Countries, ICTSD IPRs and Sustainable Development Issue Paper No. 20. International Centre for Trade and Sustainable Development. Geneva, Switzerland, 2007.
7. Subramanian S. EU Obligation to the TRIPS Agreement: EU Microsoft Decision // The European Journal of International Law. 2010; №4: 997–1023.
8. World Intellectual Property Organization. Available from: <https://geneva.mfa.gov.ua/ua/ukraine-io/wipo>.
9. Kadetova O. V. Agreement on the association of Ukraine with the European Union in the system of sources of intellectual property rights: civil-law aspect. Available from: <http://iful.edu.ua/wp-content/uploads>
10. Kashintseva O. National Patent Reform in the Healthcare: Key Directions // Theory and Practice of Intellectual Property. 2016; №5: 45–48.
11. Klochko T. Yu. Civil and Law regime of medicines as objects of intellectual property rights. Kyiv, 2016. 200 p.
12. Mindrul A. The Value of the Agreement on Trade Aspects of Intellectual Property Rights in the Legal Regulation of the Pharmaceutical Sector // The Law of Ukraine. 2011; №3: 101–112.
13. Moskaliuk N.B. Theoretical preconditions and practical aspects of parallel import in the system of realization of intellectual property rights for medicinal products // Journal of the Academy of Advocacy of Ukraine. 2013; №3: 1–3.
14. Mokhammed El-Sa'id. EU Free Trade Agreement (FTA) and TRIPS-plus: Challenges and Opportunities for Ukraine. Available from: http://www.undp.org.ua/images/stories/IPRandAEM_Kyiv/EU%20TRIPS-Plus%20Rules%20Ukraine_UKR.doc. (Mokhammed El-Sa'id. Ugody pro vil'nu torgivlyu Yevropejs'kogo Soyuzu (UVT YeS) i TRIPS-plyus: vy'kly'ky' ta mozhly'vosti dlya Ukrainy'. Analizable from: http://www.undp.org.ua/images/stories/IPRandAEM_Kyiv/EU%20TRIPS-Plus%20Rules%20Ukraine_UKR.doc).
15. Pashkov V. Patent protection issues, or Problems of applying

certain provisions of the TRIPS Agreement on pharmaceutical products in international practice. Available from: <https://www.apteka.ua/article/250191>.

16. Pashkov V. M. The problems of application of individual agreements onto the TRIPS Agreement on the pharmaceutical market. Available from: <http://econtlaw.nlu.edu.ua/wp-content/uploads/2016/01/4-184-195.pdf>.

17. Potekhina V. Intellectual Property / V. Potekhina; for ed. I. I. Dakhna. K.: ZUL, 2008. 413 p.

18. Explanatory note to the Draft Law of Ukraine «On Amending Certain Legislative Acts of Ukraine on Improving the Legal Protection of Inventions and Utility Models» of 01.02.2018. Available from: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=63398.

19. On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine for the Improvement of the Legal Protection of Inventions and Utility Models: Draft Law of Ukraine No. 2351-V III dated March 20, 2018, available from: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=63398.

20. Chibisov D.M. Protection of intellectual property rights within the framework of the WTO. Available from: <http://dspace.onua.edu.ua>

21. Buletsa S., Deshko L. Comprehensive Reforms of the Health Care System in Different Regions of the World // *Medicine and Law*. 2018; Vol. 37. No.4: 683-700.

SUMMARY

PATENTING OF MEDICINES IN UKRAINE THROUGH THE PRISM OF THE ASSOCIATION AGREEMENT WITH THE EU AND THE TRIPS AGREEMENT: IMPROVEMENT IN MEDICAL AND ADMINISTRATIVE REGULATIONS

¹Deshko L., ¹Ivasyn O., ¹Gurzhii T., ¹Novikova T., ²Radyshevska O.

¹*Kyiv National University of Trade and Economics; Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine*

The article deals with the issue of patenting medicinal products in Ukraine through the prism of the Association Agreement with the EU and the TRIPS Agreement. It is emphasized that Ukraine is a member of the WTO, having implemented a number of flexible provisions of the TRIPS Agreement plus fulfilled its obligations under the TRIPS Agreement. Along with Ukraine has entered The Association Agreement with the EU, and is to fulfill obligations under this Agreement. At the same time, the EU Court has banned the direct action of the TRIPS Agreement. The Association Agreement between Ukraine, on one hand, and the European Union on the other hand, requires changes concerning fulfillment of Ukraine's obligations under the TRIPS Agreement. The purpose of the article is to establish the peculiarities of harmonization of Ukrainian legislation with the EU legislation in the field of pharmaceutical patenting through the prism of the TRIPS Agreement and the Association Agreement. The subject of research is the social relations that arise in the patenting of medicinal products in accordance with the TRIPS Agreement and EU Law. The methodological basis of the study is general and special methods of scientific knowledge (formal-logical method, comparative legal, structural-logical). As a result of the study it has been found that the EU itself interprets, updates and upgrades the TRIPS Agreement for

EU Member States, EU associates, states with which bilateral free trade agreements have been signed. It is established that the TRIPS Agreement by its nature can not belong to the EEC founding treaties, but it belongs to the group of sources of EU Law "international (additional) agreements with international organizations and other countries". The following features of the harmonization of Ukrainian legislation with the EU legislation in the field of patenting of medicinal products through the prism of the TRIPS Agreement and the Association Agreement are established: 1) the object of the utility model should be the device but not the methods of treatment in the legal mode of the utility model; 2) the establishment of such conditions for the provision of legal protection is industrial suitability and its novelty; 3) obligatory examination of the application for a utility model for the issuance of the patent; 4) the period of validity of intellectual property rights of 10 years; 5) establishment of an administrative procedure for the invalidation of intellectual property rights for a utility model; 6) the definition of duty for the patent office on the application of any person to provide an official search report on the application filed within the period of 6 months.

Keywords: medicines, intellectual property, patenting, World Trade Organization, European Union, international law, harmonization, medical legislation, administrative law, administrative procedure, government regulation.

РЕЗЮМЕ

ПАТЕНТОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ СОГЛАШЕНИЯ ОБ АССОЦИИИ С ЕС И СОГЛАШЕНИЯ ТРИПС: УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО И АДМИНИСТРАТИВНОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

¹Дешко Л.Н., ¹Ивасин А.Р., ¹Гуржий Т.А., ¹Новикова Т.Л., ²Радышевская О.Р.

¹*Киевский национальный торгово-экономический университет;* ²*Киевский национальный университет им. Т. Шевченко, Украина*

Цель исследования - установление особенностей гармонизации законодательства Украины к законодательству Европейского Союза в сфере патентования лекарственных средств через призму Соглашения ТРИПС и Соглашения об ассоциации.

Объектом исследования являются общественные отношения, возникающие при патентовании лекарственных средств в соответствии с Соглашением ТРИПС и права ЕС. Методологической основой проведенного исследования являются общие и специальные методы научного познания - формально-логический метод, сравнительно-правовой, структурно-логический.

В результате проведенного исследования выявлено, что ЕС сам осуществляет интерпретацию, уточнение и дополнение Соглашения ТРИПС, которое является для государств-членов ЕС, ассоциированных партнеров ЕС, государств, с которыми подписаны двусторонние соглашения о свободной торговле, обязательным. Установлено, что Соглашение ТРИПС по своей природе не может принадлежать к учредительным договорам ЕС, а относится к группе источников права ЕС «международные (дополнительные) соглашения с международными организациями и другими странами». Обоснованы предложения по усовершенствованию медицинского и административного законодательства

Украины. Установлены следующие особенности гармонизации законодательства Украины к законодательству ЕС в сфере патентования лекарственных средств через призму Соглашения ТРИПС и Соглашения об ассоциации: 1) объектом полезной модели должно быть устройство, а не способы лечения в правовом режиме полезной модели; 2) установление таких условий предоставления правовой охраны - промышленная применимость, новизна; 3) обязательность

экспертизы заявки на полезную модель для выдачи патента; 4) срок действия имущественных прав интеллектуальной собственности 10 лет; 5) установление административной процедуры признания недействительными прав интеллектуальной собственности на полезную модель; 6) установление обязанности патентного ведомства по заявлению любого лица предоставить в течение 6 месяцев официальный отчет о поиске по поданной заявке.

რეზიუმე

სამკურნალწამლო საშუალებების დაპატენტება უკრაინაში ევროკავშირთან ასოცირების ხელშეკრულების და TRIPS ხელშეკრულების ჭრილში: სამედიცინო და ადმინისტრაციული კანონმდებლობის სრულყოფა

¹ლ.დეშკო, ¹ა. ივასინი, ¹ტ.გურუი, ¹ტ.ნოვიკოვა, ²ო.რადიშევსკაია

¹კიევის ეროვნული სავაჭრო-ეკონომიკური უნივერსიტეტი; კიევის
²ტ. შვეჩენკოს სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინის კანონმდებლობის პარმონიზების თავისებურებების დადგენა ევროკავშირის კანონმდებლობასთან სამკურნალწამლო საშუალებების დაპატენტების სფეროში TRIPS ხელშეკრულების და ევროკავშირთან ასოცირების ხელშეკრულების ჭრილში.

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა საზოგადოებრივი ურთიერთობები, აღმოცენებული სამკურნალწამლო საშუალებების დაპატენტებისას TRIPS ხელშეკრულებისა და ევროკავშირის სამართლის შესაბამისად. ჩატარებული კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენდა სამეცნიერო შემეცნების საერთო და სპეციალური მეთოდები (ფორმალურ-ლოგიკური, შედარებით-სამართლებრივი, სტრუქტურულ-ლოგიკური მეთოდები).

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ევროკავშირი თავად აკეთებს ინტერპრეტაციას, დახუსტებას და დამატებებს TRIPS ხელშეკრულებისათვის, რომელიც სავალდებულოა ევროკავშირის წევრი-ქვეყნების, ასოცირებული პარტნიორების და სახელმწიფოებისათვის, რომლებთანაც გაფორმებულია ორმხრივი ხელშეკრულებები თავისუფალი ვაჭრობის შესახებ. დადგინდა, რომ TRIPS ხელშეკრულება, თავისი არსით, არ შეიძლება მიეკუთვნებოდეს ევროკავშირის დამფუძნებელ ხელშეკრულებებს, არამედ მიე-

კუთვნება ევროკავშირის სამართლის საფუძვლების ჯგუფს “საერთაშორისო (დამატებითი) ხელშეკრულებები საერთაშორისო ორგანიზაციებსა და სხვა სახელმწიფოებთან”. დასაბუთებულია წინადადებები უკრაინის სამედიცინო და ადმინისტრაციული კანონმდებლობის სრულყოფისათვის. დადგინდა სამკურნალწამლო საშუალებების დაპატენტების სფეროში უკრაინის კანონმდებლობის TRIPS ხელშეკრულებასა და ევროკავშირთან ასოცირების ხელშეკრულებასთან პარმონიზების შემდეგი თავისებურებები: 1) სასარგებლო მოდელის ობიექტი უნდა იყოს მოწყობილობა, და არა სასარგებლო მოდელის მკურნალობის საშუალება სამართლებრივ რეჟიმში; 2) სამართლებრივი დაცვის შეთავაზების პირობების დადგენა – სამრეწველო გამოყენებითობა, სიახლე; 3) პატენტის მიღებისათვის სასარგებლო მოდელის განაცხადის ექსპერტიზის აუცილებლობა; 4) ინტელექტუალური საკუთრების უფლებების დაცვის ვადა – 10 წელი; 5) სასარგებლო მოდელზე ინტელექტუალური საკუთრების უფლების გაუქმების აღიარების ადმინისტრაციული პროცედურის დადგენა; 6) საპატენტო უწყების ვალდებულების დადგენა ნებისმიერი პირის მოთხოვნის შემთხვევაში 6 თვის განმავლობაში ოფიციალური ანგარიშის წარდგენაზე შესაბამისი განაცხადის მიცემის შესახებ.

СЕЛЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ГРУЗИНСКИХ БОБОВЫХ КУЛЬТУР НА JURKAT И MDCK КЛЕТКИ

Маминишвили Т.Л., Чхиквишвили И.Д., Енукидзе М.Г., Мачавариани М.Г., Кипиани Нана В., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт биотехнологии им. В. Бахуташвили;
Грузинский университет Давида Строителя, Тбилиси

Апоптоз – механизм активной, программированной гибели клеток, характерный как для физиологических, так для патологических процессов в живом организме. Физиологический апоптоз развивается в процессе эмбриогенеза, элиминации аутореактивных лимфоцитов из периферической крови, выполняет противоположную митозу функцию и

играет значительную роль в регуляции размеров тканей и поддержании постоянства гомеостаза здорового организма. Нарушение процесса апоптоза может стать причиной развития возрастных патологий: активация апоптотической гибели постмитотических клеток (кардиомиоцитов, нейронов, хондроцитов) в процессе старения приводит к инфар-

кту миокарда, развитию нейродегенеративных заболеваний, возрастной хрящевой дегенерации в суставах и в межпозвоночных дисках. К заболеваниям, связанным с усилением апоптоза, относятся также патологии системы крови (апластическая анемия, талассемия, тромбоцитопения; лимфопения), прогрессия некоторых заболеваний, где индукторами программируемой клеточной гибели служат бактериальные эндо- и экзотоксины (сепсис, СПИД, парадонит). Основным признаком аутоиммунной патологии является иммунная реакция против собственных клеток и тканей организма, причиной чего может быть нарушение Т-клеточного апоптоза, способствующее накоплению аутореактивных клонов Т-лимфоцитов (аутоиммунные дерматиты). Основной причиной развития злокачественных опухолей является снижение интенсивности апоптоза, обусловленное соматической мутацией гена, кодирующего белок p53, повышенная экспрессия или мутация гена *Bcl-2*, регулирующих интенсивность апоптоза. Вирусы блокируют рецептор-зависимый апоптоз инфицированных клеток путём синтеза антиапоптотических белков семейства Bcl-2 позвоночных (E1B19K и белок BHRF вируса Эпштейна-Барр), предотвращают апоптоз, запускаемый клетками иммунной системы (вирус ветряной оспы, вирус герпеса). Апоптоз индуцируется внешними апоптогенными факторами – воздействие ионизирующей радиации, химиотерапевтические препараты, используемые при лечении опухолей, а также гормоны, применяемые при лечении различных заболеваний [7,9,10].

Исходя из вышесказанного, фармакологической регуляция апоптоза принадлежит значимая роль. Регуляция апоптоза на молекулярном уровне осуществляется различными сигнальными системами, в активации которых участвуют реактивные формы кислорода (РФК). РФК посредством модификации редокс-состояния клеток выступают в роли мессенджеров проапоптотического стимула. Редокс-баланс клеток является важным механизмом клеточной активности [1,3-6,8,11,12].

Целью исследования явилось установление анти- проапоптотической активности распространенных в Грузии бобовых культур на Jurkat и MDCK клетки.

Оценка анти- проапоптотической активности экстрактов бобовых культур (бобы “Тиркмела”, бобы, “Шулавера”, багумские луговые бобы, бобы “Уделеби”, зеленый горох, чечевица *Lens Culinaris*, соя) проводилась на экспериментальных моделях клеток MDCK (эпителиальные клетки выделенные из почечной ткани кокер-спаниэля) и Jurkat (человеческий лейкомиа-трансформированные Т клетки (выделенные из периферической крови 14-летнего мальчика больного лейкомией) широко применяемые для исследования сигнальных путей, регулирующих активность Т клеток).

Материал и методы. *Растительные культуры и метод экстракции.* Образцы бобовых культур приобретали в супермаркетах; 1 мг истолченного образца растворяли в 30 мл водного раствора этанола (96% этанол+вода в равных концентрациях) и оставляли на 3 дня.

Клеточная культура: Исследования проводили на человеческих лейкомиа-трансформированных Т клетках (клетки Jurkat) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germania)) и MDCK клетках (Lugar Laboratory, Tbilisi, Georgia).

Jurkat клетки размножались в биоактивной среде PMRI 1640 (GIBSO), инактивированной эмбриональной телячьей сывороткой (Sigma), содержащей L-глутамин (4мМ), пенициллин (100 ед/мл) и стрептомицин (100ед/мл) при темпе-

ратуре 37°C во влажной среде, содержащей 5% CO₂. Эксперименты проводились при концентрации 0,3 – 0,6 x 10⁶ клеток в 1 мл среды.

Клетки MDCK размножались при температуре 37°C с 5% CO₂ в среде Eagle DMEM) (Mediatech, Herndon, VA), разбавленной 5%-ой эмбриональной телячьей сывороткой (FBS) с пенициллином (100 ед/мл) и стрептомицином (100 ед/мл).

С целью моделирования окислительного стресса перекись водорода (H₂O₂) (Sigma) добавляли в инкубационную среду клеток Jurkat (дозой 50 µM) [1, 2] и клеток MDCK (в дозе 800 µM) [12] инкубировали в течение 24 часов. Контрольная группа была представлена интактными клетками Jurkat и MDCK. В среду инкубации клеток добавляли различные бобовые экстракты дозой 40 µл и определяли их про- и антиапоптотическую эффективность. Пролиферативную активность клеток определяли с помощью МТТ теста.

Определение пролиферативной активности клеток (МТТ тест). Суспензия клеток (2x10⁶ клеток/мл) после инкубации в различных условиях центрифугировалась при 1500 G в течение 5 минут. Раствор МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2)-2,5- дифенил тетраэзолиумбромид) (Sigma) добавлялся к осажженным клеткам (30 µл к 100 µл суспензии); 2,5мг ММТ растворялся в 300 µл буфера (140 mM NaCl, 5mM HEPES, pH 7,4) и инкубировали в течение 4 часов при 37°C в среде, содержащей 5% CO₂. После инкубации осадок осторожно добавлялся к раствору (100µд диметил сульфоксида - DMSO). Процентное содержание активных пролиферирующих клеток рассчитывали по формуле:

$$K = A_{\text{опыт}} / A_{\text{контроль}}$$

где K – коэффициент пролиферации, A_{опыт} – интенсивность спектрофотометрической абсорбции исследуемого образца при длине волны 570 нм, A_{контроль} – интенсивность абсорбции контрольного раствора. Соответственно, показатель K₁=1-K позволяет рассчитать процентное содержание клеток с низкой пролиферативной активностью (апоптотических клеток).

Корреляционный и статистический анализ ANOVA проводили с использованием пакета SPSS версия 11.0. Статистическую достоверность разницы между показателями оценивали посредством критерия t Стьюдента (достоверными считали уровень P<0.05).

Результаты и обсуждение. На рис. 1 и 2 приведены показатели процентного содержания клеток Jurkat и MDCK с низкой пролиферативной активностью (апоптотические клетки) при различных условиях инкубации.

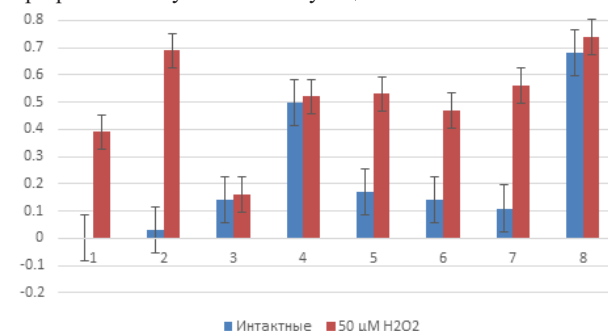


Рис. 1. Процентное содержание апоптотических клеток Jurkat при различных условиях инкубации (1- Jurkat клетки, 2 - Jurkat + бобы “Тиркмела”, 3 - Jurkat + багумские луговые бобы, 4 – Jurkat+ бобы “Уделеби”, 5 - Jurkat+ бобы “Шулавера”, 6 - Jurkat+ зеленый горох, 7 - Jurkat+ чечевица *Lens Culinaris*, 8 - Jurkat+ соя)

Из данных рис. 1 и 2 явствует, что при совместной инкубации с интактными клетками экстракты бобов и сои проявили цитотоксическое действие - апоптоз претерпевали 50% инкубируемых с бобами “Уделеби”, клеток Jurkat и MDCK, 49% инкубируемых с бобами “Шулавера” клеток MDCK, 68% клеток Jurkat и 34% клеток MDCK инкубируемых с соей. Остальные экстракты оказались сравнительно инертными по отношению к клеткам Jurkat и MDCK, а чечевица *Lens Culinaris* проявила 15% стимулирующую активность на интенсивность пролиферации MDCK клеток.

При добавлении к инкубированным в условиях окислительного стресса клеткам Jurkat и MDCK различных бобовых экстрактов ярко выраженное цитопротекторное действие на оба типа клеток проявили экстракты батумских луговых бобов - снижали интенсивность апоптоза на 23% и 35%, соответственно, кроме того бобы “Тиркмела”, “Шулавера” и Чечевица *Lens Culinaris* снизили интенсивность апоптоза в MDCK клетках на 30%, 27% и 48%, соответственно.

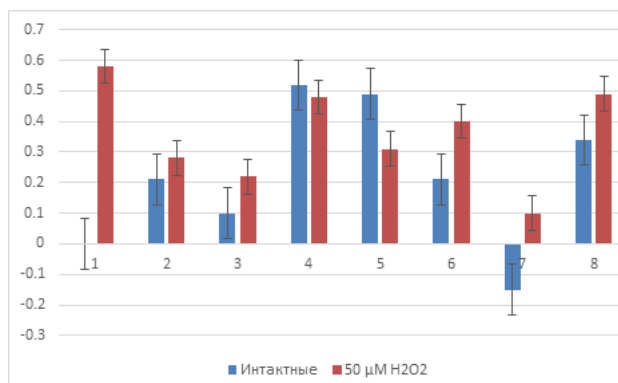


Рис. 2. Процентное содержание апоптотных клеток MDCK при различных условиях инкубации (1- MDCK клетки, 2 - MDCK + бобы “Тиркмела”, 3 - MDCK + батумские луговые бобы, 4 – MDCK + бобы “Уделеби”, 5 - MDCK + бобы “Шулавера”, 6 - MDCK + зеленый горох, 7 - MDCK + чечевица *Lens Culinaris*, 8 - MDCK + соя

В наших ранних исследованиях [2] выявлена прямая корреляционная зависимость антирадикальной активности (АА) исследуемых бобовых экстрактов от содержания фенольных соединений в них, сделано заключение о значимой роли высокого содержания фенольных соединений в механизмах цитопротекторной активности экстрактов [2]. В результате анализа данных настоящего исследования выявлена четкая кросс-корреляция между средними показателями, отражающими цитопротекторные/цитотоксические эффекты бобовых экстрактов на интактные и инкубированные в условиях окислительного стресса клетки MDCK (рис. 3б). При этом, высокое значение коэффициента детерминации r^2 ($r^2=0,5$) свидетельствует в пользу наличия причинно-следственной связи (>50%) между эффектом экстрактов на интактные и инкубированные в условиях окислительного стресса клетки. Экстракты, показавшие наиболее высокую цитопротекторную активность на инкубированные в условиях окислительного стресса клетки MDCK (бобы “Тиркмела“, батумские луговые бобы, чечевица *Lens Culinaris* проявили слабую (или вообще не проявили) цитотоксичность по отношению к интактным клеткам, тогда как цитотоксичные по отношению к интактным MDCK клеткам экстракты бобов “Уделеби“, “Шулавера” и соя сохранили высокую проапоптотную активность и в условиях окислительного стресса (рис. 2). Эти результаты позволяют предположить, что антиапоптотная активность экстрактов по отношению к MDCK клеткам обусловлена, в основном, их антирадикальной активностью (содержанием фенольных соединений).

В случае клеток Jurkat прямая кросс-корреляция между эффектом экстрактов на интактные и инкубированные в условиях окислительного стресса отсутствует, статистически недостоверна, $r^2=0,09$ (рис. 3а).

Из данных, приведенных на рис. 1 следует, что в большинстве случаев бобовые экстракты, проявляющие цитотоксический эффект на интактные клетки Jurkat (бобы “Уделеби”, соя), цитотоксичны и по отношению к клеткам, инкубируемым в условиях окислительного стресса, однако нетоксичные по отношению к интактным клеткам Jurkat бобы “Тир-

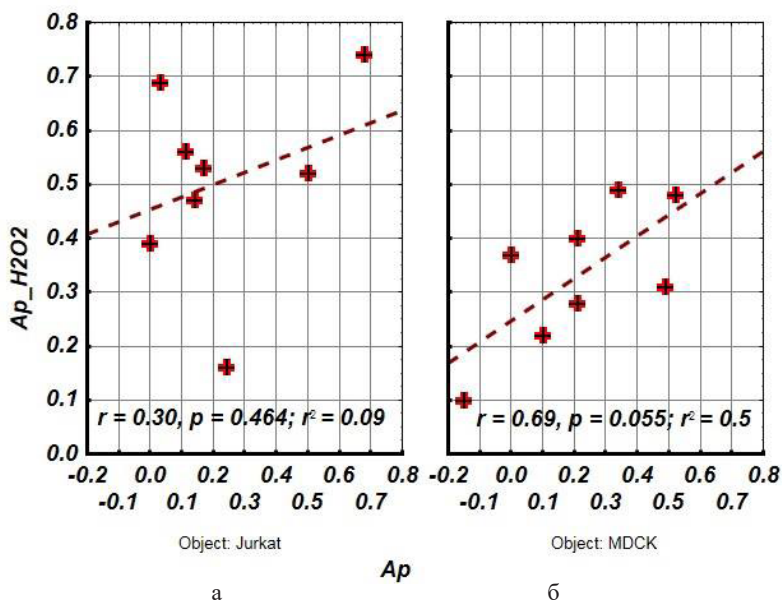


Рис. 3. Корреляция между эффективностью экстрактов на интактные и инкубируемые в условиях окислительного стресса клетки MDCK (а) и Jurkat (б) (Jurkat - $p=0,69$, $r^2=0,024$; MDCK - $p=0,00001$, $r^2=0,60$)

кмела” и слаботоксичные бобы “Шулавера”, зеленый горох и чечевица *Lens Culinaris* способствуют интенсификации апоптоза при инкубации в условиях окислительного стресса (рис. 1). Таким образом, установить однозначную закономерность цитопротекторных/цитотоксических эффектов экстрактов на интактные и инкубированные в условиях окислительного стресса клетки Jurkat и зависимость этих эффектов от концентрации фенолов не удалось.

На основании проведенного анализа следует заключить, что различия в эффективности экстрактов с различной АА на интактные и инкубируемые в условиях окислительного стресса клетки Jurkat и MDCK возможно обусловлены различной пролиферативной активностью (собственным антиоксидантным потенциалом) этих клеток. В нормальных эпителиальных клетках MDCK, характеризующихся сравнительно низкой пролиферативной активностью, выявлена четкая зависимость интенсивности апоптоза от антирадикального потенциала экстракта (соответственно, эти клетки более устойчивы к редокс-активным факторам, в том числе к H_2O_2).

В лейкомиа трансформированных клетках Jurkat, характеризующихся высокой пролиферативной активностью, выявлено нарушение редокс-зависимых механизмов антиапоптозной защиты клеток, что проявляется в их особенно высокой чувствительности к окислительному стрессу.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что селективная эффективность экстрактов с различной АА на интактные и инкубируемые в условиях окислительного стресса клетки Jurkat и MDCK обусловлены различной чувствительностью клеток к окислительному стрессу. В нормальных эпителиальных клетках MDCK, устойчивым к редокс-активным факторам (H_2O_2), выявлена четкая обратная зависимость интенсивности апоптоза от антирадикального потенциала экстракта; в лейкомиа трансформированных клетках Jurkat, характеризующихся высокой чувствительностью к окислителям (H_2O_2), выявлено нарушение редокс-зависимых механизмов антиапоптозной защиты клеток, что проявляется в отсутствии закономерности цитопротекторных/цитотоксических эффектов экстрактов на интактные и инкубированные в условиях окислительного стресса клетки. Полученные результаты целесообразно использовать при разработке схем антиопухолевой и противовоспалительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chkhikvishvili I, Sanikidze T, Gogia N, Enukidze M, Machavariani M, Kipiani N, Vinokur Y, Rodov V. Constituents of French Marigold (*Tagetespatula L.*) Flowers Protect Jurkat T-Cells against Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4216285.
2. Chkhikvishvili I., Maminaishvili T., Gogia N., Enukidze M., Machavariani M., Sanikidze T. Antioxidant, Anti-Inflammatory Activity Of Georgian Leguminous Crops Cultures. *Georgian Medical News* No 11 (272) 2017, 147-153.
3. Chkhikvishvili I, Sanikidze T, Gogia N, Mchedlishvili T, Enukidze M, Machavariani M, Vinokur Y, Rodov V. Rosmarinic acid-rich extracts of summer savory (*Saturejahortensis L.*) protect Jurkat T cells against oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:456253.
4. Davitashvili DT, Museridze DP, Svanidze IK, Gegenava LG, Sanikidze TV. Investigation of oxidative stress-induced alterations in the rat brain cortical cellular culture and their cor-

rection with vitamins E and C]. *Georgian Med News.* 2009 Dec;(177):73-7

5. Davitashvili DT, Museridze DP, Svanidze IK, Pavliashvili NS, Sanikidze TV. Correction of oxidative stress in the rat brain cortical cellular culture with vitamins E and C. *Georgian Med News.* 2010 Mar;(180):56-60.
6. Enukidze MG, Machavariani MG, Intskirveli NA, Bezhitashvili ND, Sanikidze TV. Cell death in Jurkat cells induced by oxygen/nitrogen stress. *Georgian Med News.* 2009 Feb;(167):109-13
7. Gottlieb RA, Nordberg J, Skowronski E, Babior BM. Apoptosis induced in Jurkat cells by several agents is preceded by intracellular acidification. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Jan 23;93(2):654-8.
8. Lursmanashvili L, Gulua L, Turmanidze T, Enukidze M, Machavariani M, Sanikidze T. BIOLOGICAL ACTIVITY OF GREEN TEA EXTRACTS. *Georgian Med News.* 2017 Feb;(263):88-93.
9. Peng YT, Chen P, Ouyang RY, Song L. Multifaceted role of prohibitin in cell survival and apoptosis. *Apoptosis.* 2015 Sep;20(9):1135-49
10. Pérez-Garijo A¹, Steller HS. Spreading the word: non-autonomous effects of apoptosis during development, regeneration and disease. *Development.* 2015 Oct 1;142(19):3253-62.
11. Urquiaga I., F. Ávila, G. Echeverría, D. Perez, S. Trejo, F. Leighton. A Chilean Berry Concentrate Protects against Postprandial Oxidative Stress and Increases Plasma Antioxidant Activity in Healthy Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 8361493.
12. van Tits LJ, de Waart F, Hak-Lemmers HL, van Heijst P, de Graaf J, Demacker PN, Stalenhoef AF. Effects of alpha-tocopherol on superoxide production and plasma intercellular adhesion molecule-1 and antibodies to oxidized LDL in chronic smokers. *Free Radic Biol Med.* 2001; 30(10): 1122-9.

SUMMARY

SELECTIVE EFFICACY OF GEORGIAN LEGUME EXTRACTS ON JURKAT AND MDCK CELLS

Maminaishvili T., Chkhikvishvili I., Enukidze M., Machavariani M., Kipiani Nana V., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology. V. Bakhutashvili; Davit Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

The goal of our study was to establish the anti-proapoptotic activity of the common in Georgia crops on the Jurkat and MDCK cells.

Extracts of various varieties of beans (Tirkmela, Batumi meadow, Shulavera, Udelebi, as well as green peas, *Lens Culinaris* lentils, soy beans) were added to the intact or incubated under oxidative stress conditions Jurkat and MDCK cells. Cell viability (apoptosis intensity) was determined by a cell proliferative activity test (MTT test). Correlation and statistical analysis of ANOVA was performed using the package (SPSS version 11.0).

In the presented study the selective effectiveness of extracts with different antioxidant activity on intact and incubated under oxidative stress Jurkat and MDCK cells was revealed, related with different sensitivity of cells to the oxidative stress. In normal MDCK epithelial cells, resistant to redox-active factors (H_2O_2), inverse relationship between the intensity of apoptosis

and the antiradical potential of the extract was found; in leukemia transformed Jurkat cells, characterized by high sensitivity to oxidants (H₂O₂), a violation of the redox-dependent anti-apoptotic cell protection mechanisms was revealed, which is manifested by the absence of regularity of the cytoprotective / cytotoxic effects of the extracts on intact and incubated cells under oxidative stress conditions. These results can be used in the development of schemes of anti-tumor and anti-inflammatory therapy.

Keywords: antioxidant activity, Jurkat cells, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

СЕЛЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ГРУЗИНСКИХ БОБОВЫХ КУЛЬТУР НА JURKAT И MDCK КЛЕТКИ

Маминишвили Т.Л., Чхиквишвили И.Д.,
Енукидзе М.Г., Мачавариანი М.Г., Кипиანი Нана В.,
Санкидзе Т.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
Институт биотехнологии им. В. Бахуташивили; Грузинский
университет Давида Строителя, Тбилиси*

Целью нашего исследования явилось определение анти-проапоптозной активности распространенных в Грузии бобовых культур на Jurkat и MDCK клетки.

К интактным или инкубированным в условиях оксидативного стресса клеткам Jurkat и MDCK добавляли экстракты различных сортов бобов: “Тиркмела”, батумские луговые, “Шулавера”, “Уделеби”, а также зеленый горох, чечевича *Lens Culinaris*, соя. Жизнеспособность клеток (интенсивность апоптоза) определялась тестом пролиферативной активности клеток (МТТ тест). Корреляционный и статистический анализ ANOVA проводили с использованием пакета SPSS версия 11.0.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить о селективной эффективности экстрактов с различной антирадикальной активностью (АА) на интактные и инкубируемые в условиях окислительного стресса клетки Jurkat и MDCK, что может быть обусловлено различной чувствительностью клеток к окислительному стрессу. В устойчивым к редокс-активным факторам (H₂O₂) нормальных эпителиальных клетках MDCK выявлена обратная корреляционная зависимость между интенсивностью апоптоза и АА экстракта; в лейкомиа трансформированных клетках Jurkat, чувствительных к оксидантам (H₂O₂), выявлено нарушение редокс-зависимых механизмов антиапоптозной защиты клеток, что проявляется в отсутствии закономерности цитопротекторных/цитотоксических эффектов экстрактов на интактные и инкубированные в условиях окислительного стресса клетки. Полученные результаты могут быть ис-

пользованны при разработке схем антиопухолевой и противовоспалительной терапии.

რეზიუმე

ქართული პარკოსნების ექსტრაქტების სელექციური ეფექტურობა Jurkat და MDCK უჯრედებზე

თ.მამინიშვილი, ი.ჩხიკვიშვილი, მ.ენუქიძე,
მ.მაჭავარიანი, ნანა ვ. ყიფიანი, თ.სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ვ. ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტზე; დავით აღმაშენებლის სახელობის საქართველოს უნივერსიტეტი,

კვლევის მიზანს შეადგენდა საქართველოში გავრცელებული პარკოსნების ანტი- და პროაპოპტოზული აქტივობის დადგენა Jurkat და MDCK უჯრედებზე.

ინტაქტურ და ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებულ Jurkat და MDCK უჯრედებს ვუმატებდით პარკოსნების სხვადასხვა ექსტრაქტებს: ლობიო „თირკმელა“, ლობიო ბათუმელა მინდვრის, ლობიო „შულავერა“, ლობიო „უდელები“, მწვანე ბარდა, ოსპი *Lens Culinaris* და სოიო. უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა (აპოპტოზის ინტენსივობა) განისაზღვრა უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობის ტესტის გამოყენებით (MTT ტესტი). სტატისტიკური კორელაციული ანალიზი ANOVA შესრულდა პაკეტის SPSS ვერსია 11.0 გამოყენებით.

კვლევის შედეგად გამოვლენილია სახვადასხვა ანტიოქსიდანტური აქტივობის მქონე ექსტრაქტების სელექციური ეფექტურობა ინტაქტურ და ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებულ Jurkat და MDCK უჯრედებზე, რაც განპირობებულია ამ უჯრედების განსხვავებული აქტივობით ოქსიდაციური სტრესის მიმართ. ნორმალურ ეპითელურ MDCK უჯრედებში მდგრადი რედქს-აქტიური ფაქტორების (H₂O₂) მიმართ გამოვლენილია მკვეთრი უკუპროპორციული დამოკიდებულება აპოპტოზის ინტენსივობისა და ექსტრაქტის ანტირადიკალური უნარს შორის; ლეიკემია-ტრანსფორმირებული Jurkat უჯრედებში, მახასიათებელი მაღალი მგრძობელობით ოქსიდანტების (H₂O₂) მიმართ გამოვლენილია უჯრედების ანტიპროპტოზული დაცვის რედოქსდამოკიდებული მექანიზმების დარღვევა, რაც ვლინდება ინტაქტურ და ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ინკუბირებულ უჯრედებში ციტოპროტექტორული/ციტოტოქსიური ეფექტების განვითარების განონზომიერების არარსებობით. შედეგები შეიძლება გამოყენებულ იყოს ანტი-სიმსივნის და ანტი-ანთების თერაპიის სქემების შემუშავებაში.

PHARMACEUTICAL ACTIVATORS OF ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNELS AS POTENTIAL NEPHROPROTECTORS AGAINST GLOMERULAR AND TUBULAR DAMAGE TO THE NEPHRON (REVIEW)

¹Filipets N., ¹Filipets O., ¹Slobodian K., ²Gabunia L., ²Gvishiani M., ²Maxaradze T.

¹Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi;

²Tbilisi State Medical University, Georgia

Cytopharmacological research of drugs has proved that potassium, calcium and sodium ion channels are the targets for the majority of drugs. However, when it comes to pharmacological modulation of ion current, on the first place we put calcium channels. Potassium channels activators (PCA), not taking into account the difference in trigger mechanisms of channels kinetics, also indirectly produce cardiovascular effects through the reduction in intracellular pool of Ca^{2+} . An influence of calcium channel blockers on the functional state of kidneys was actively studied and significance of some representatives was actually proved [1]. Pathogenetic role of potassium channels and efficacy of their pharmacological activators in acute kidney injury is being refined.

The goal of research – to generalize available scientific data concerning the influence of K_{ATP} channels activators on kidneys for administration of these pharmacological class representatives in nephroprotection.

The relevance of problem is confirmed by the fact that system of K_{ATP} channels is one of the main endogenous mechanisms of cellular defense in myocardial ischemia and hypoxia [2]. As significant metabolic sensors K_{ATP} channels are closed under the normal conditions. High intracellular ATP concentration inhibits, while a decrease in ATP level activates channels. When in danger of cellular death cells partially loose K^+ , providing an adaptation to harmful influence with subsequent restoration of ionic composition. Hyperpolarization occurring during the efflux of K^+ from cells leads to closing of voltage-regulated calcium channels of L-type, shortening of action potential and duration of its plateau. Use of pharmacological CCA results in inhibition of reactions intermediated by an increase of Ca^{2+} into sarcoplasm. Metabolic processes are inhibited according to their oxygen demand while energy resources are preserved, what is critically important in conditions of blood supply deficiency and hypoxia [3,4]. The main protective mechanisms of K_{ATP} channels activation in sarcolemma of smooth muscles and endothelial cells are vasodilation, increase in blood supply and oxygen flow to tissues in need, maintenance of normal coronary blood circulation during reperfusion of ischemic myocardium. Protective mechanisms of mitochondrial channels consist of inhibition of the Ca^{2+} influx to matrix, prevention the opening of the mitochondrial transport pore, reduction in the free radical processes of apoptosis and necrosis [5, 6]. Therefore, activation of K_{ATP} is an effective direction of pharmacotherapy, although their place in nephroprotection isn't completely defined yet.

Localization and function of potassium channels in nephron. In kidneys K_{ATP} channels are found in afferent and efferent arterioles, and proximal tubules taking part in maintenance of hemodynamics and reabsorption of electrolytes. In tubular part of nephron K^+ secretion is regulated by at least two types of channels ROMK and BK (other types aren't defined yet). Renal outer medullary channels ROMK: ROMK1 (K_{ir} 1.1a), ROMK2 (K_{ir} 1.1b), ROMK3 (K_{ir} 1.1c) – from the family of K^+ inward rectifier Kir (Kir1.1), are found in ascending loop of nephron (loop of Henle) and are responsible for the transport of potassium ions required for the adequate absorption of NaCl by $Na^+K^+2Cl^-$

co-transporter (NKCC2). They also deal with the transepithelial current in ascending part of Henle loop as well as with difference in potential to enable paracellular reabsorption of Na^+ and K^+ . In the cells of cortical collecting tubules they provide a dominant in potassium balance secretory mechanism for K^+ . In the distal part of nephron ROMK1 and ROMK3 are the important components of a regulatory mechanism of K^+ secretion by kidneys, participating in its excretion and maintenance of potassium balance. ROMK type channel isn't a classical K^+_{ATP} channel; however, it is inhibited by the cytoplasmic ATP similarly to potassium secretory channels in ascending loop and collecting tubules. Activity of ROMK directly depends on $Na^+K^+ATPase$. Apparently, stimulation of $Na^+K^+ATPase$ activity by substrate action of K^+ decreases the intracellular ATP/ADP ratio, hence releasing ROMK from inhibition resulting in increase in K^+ excretion. In podocytes, glomerular mesangial cells and in some segments of kidney tubules (as well as in main cells, cells of connecting tubules and cortical collecting tubules) are big calcium-activated potassium channels – BK, which are of four subtypes – BK β 1- β 4. They are responsible for the current-induced K^+ secretion in the distal part of nephron and maintain volume regulatory function of kidneys as well as arterial blood pressure [7-10].

Influence of potassium channel activators (PCA) on kidneys. Pharmacological group of PCA includes drugs of different chemical structure and selectivity with vasodilatory, antihypertensive and antianginal actions: benzopyrens (cromokalim, levcromokalim); benzothiadiazines (diazoxide); derivatives of nicotinamide (nicorandil); derivatives of guanidine (pinacidil); pyrimidines (minoxidil). Scientific data about influence of PCA on water-salt balance and kidney function are controversial. For instance, according to results levcromokalim showed renoprotective effect in diabetic and normal rats, this was confirmed by a decrease in creatinemia and increase in creatinine clearance. Moreover, it corrected polyuria – an important symptom of diabetes mellitus [11].

Administration of diazoxide ameliorated hypothermic injury of kidneys due to its antioxidant effect and reduction of apoptosis. However, it was experimentally established a stimulation of renin secretion by diazoxide due to its direct effect on juxtaglomerular cells of kidneys, which may be one of the mechanisms of sodium and water retention under its influence [12].

Antidiuretic and antinatriuretic effects were observed in rats after administration of minoxidil. Due to water retention and overload with fluid minoxidil should be administered cautiously to patients with chronic kidney diseases [13].

Controversial research results on renal effects of pinacidil draw the attention. In rats with spontaneous hypertension pinacidil reduced vasoconstriction and peripheral vascular resistance, increased proximal tubular hydrostatic pressure and index of glomerular capillary pressure. Administration of pinacidil prior to hemorrhagic shock maintained kidney blood circulation and mitochondrial function. On the contrary, intravenous administration of pinacidil to dogs resulted in decrease in diuresis, glomerular filtration rate (GFR), electrolytes excretion, which was caused by its hypotensive effect with subsequent decrease in kidney perfusion pressure [14-16].

A practical significance of potassium channels modulation is confirmed by results of L-arginine research. As a precursor of NO synthesis (endothelial vasodilating factor) L-arginine produces indirect effect through an opening of potassium channels. Influence of L-arginine resulted in reduction of protein excretion and inhibition of hyperfiltration in rats with diabetes; while in rats with mercury-induced nephropathy an increase in GFR along with decrease in creatinemia and proteinuria was observed. Other reports testify an enhancement of fibrosis development following L-arginine administration in mice with lupus-nephritis caused by overproduction of NO. It was accompanied by albuminuria, stimulation of transforming factor β (TGF β), fibronectin, plasminogen 1 activator inhibitor in kidney matrix; increase in L-citrulline, nitrogen, nitrogen oxides NO and NO₂ (NOx). Established results show that drug shouldn't be used for treatment of kidney diseases of immune genesis [17-19].

A unique pharmacological profile distinguishes nikorandil from others due to its combined characteristics of NO donator and opener of mitochondrial K_{ATP} channels. It was experimentally established the ability of nikorandil to reduce proteinuria and glomerular disturbances in diabetes mellitus, arterial hypertension, mesangioproliferative nephritis, and kidney ischemia-reperfusion [20-22]. It is considered that the main mechanism of protection by nikorandil is an increased antioxidant defense of podocytes, which play a key role in occurrence of proteinuria, as they maintain the integrity of glomerular filtration barrier. Another mechanism of nikorandil effect is a blockage of tubular interstitial damage through inhibition of xanthine oxidase of macrophages, which generates superoxide radical, until the reduction of oxidative stress. At the same time a prophylactic use of nikorandil in patients with kidney dysfunction prior to coronary angiography didn't affect the incidence of contrast-induced acute kidney injury (AKI) [23].

Nephroprotective effect in spontaneously hypertensive rats was shown by iptacalim (2,3-dimethyl-N-(1-metylen)-2-butanimin hydrochloride), which decreased proteinuria, pathological changes in tubular, interstitial, and glomerular filtration membranes, improved kidney functions, facilitated reversion of vascular remodeling [24, 25]. Meanwhile, to make a final conclusion, large-scale research of iptacalim is needed.

It should be mentioned, that during the last decade a scientific interest in clinical estimation of monotherapy and combined use of PCA with other cardiovascular medicines decreased dramatically. Paradoxicality of current situation is that PAC is really existing class of antihypertensive, antianginal, cardioprotective drugs, which action realizes organism's defense against hypoxia. This fact stimulated the creation of fluorine containing K_{ATP} channels activators. It was established that fluorinated analogues of diazoxide and pinacidil are characterized by less toxicity, stable therapeutic effect, and higher antioxidant resistance of molecule, lipophilicity and bioavailability. As it was proved in a substantial research, the most prospective KATP channels activator is cardioprotector and spasmolytic flocalin, synthesized in the Institute of Organic chemistry of the NAS of Ukraine under the management of Professor L.M. Yagupol'skiy [26]. To broaden the experimental justification for the industrial production of flocalin the experimental estimation of flocalin influence on kidneys was conducted. It was established, that changes in kidney functions in laboratory white rats after intragastric administration of flocalin at a dose of 5 mg/kg and 10 mg/kg under the conditions of water-salt loading, are the reactions of maintenance of the water-osmotic balance [27]. Renal effects of flocalin remain on the background of enalapril use, indicating the possibility of

its combined use with renin-angiotensin system inhibitors [28]. On the models of mercury-induced and hypoxic histochemic nephropathy a regulatory influence of flocalin on energy metabolism, proteolysis, enzymatic fibrinolysis, structural changes of nephrocytes were observed. Protective effect manifested by reduction of sodium ions loss with urea and antiproteinuric effect, allowing to consider flocalin as a perspective nephroprotector in the management of kidney disorders [29-32].

Conclusions. Unique properties of K_{ATP} channels and existing experience of pharmacological correction of their activity justify the feasibility of search for new compounds – regulators of transmembrane movement of potassium ions. Analysis of renal effects of K_{ATP} channels activators allows stating a fact of perspective of the further studies of these pharmacological class representatives as the potential nephroprotectors in glomerular and tubular damage of the nephron.

REFERENCES

1. Robles NR, Fici F, Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease //Hypertension Research, 2017;40(1):21-28.
2. Tinker A, Aziz Q, Thomas A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system // Br J Pharmacol. 2014;171(1):12-23.
3. Rubaiy HN. The therapeutic agents that target ATP-sensitive potassium channels // Acta Pharm. 2016;66(1):23-34.
4. Aronsen JM, Louch WE, Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca²⁺ dynamics: clinical perspectives // Scand Cardiovasc J. 2016;50(2):65-77.
5. Jang YH, Kim JH, Lee YC. Mitochondrial ATP-Sensitive Potassium Channels Play a Role in Reducing Both Myocardial Infarction and Reperfusion Arrhythmia in Remote Ischemic Pre-conditioned Hearts //Anesth Pain Med. 2017;7(1):42505.
6. Checchetto V, Azzolini M, Peruzzo R, Capitanio P, Leanza L. Mitochondrial potassium channels in cell death // Biochem Biophys Res Commun. 2018. 27;500(1):51-58.
7. Salomonsson M, Brasen JC, Sorensen CM. Role of renal vascular potassium channels in physiology and pathophysiology // Acta Physiol (Oxf). 2017;221(1):14-31.
8. Garcia ML, Priest BT, Alonso-Galicia M, et al. Pharmacologic inhibition of the renal outer medullary potassium channel causes diuresis and natriuresis in the absence of kaliuresis // J Pharmacol Exp Ther. 2014;348(1):153-64.
9. Kharade SV, Swale DR, Denton JS. ROMK (Kir1.1) pharmacology comes of age // Channels (Austin). 2015;9(3):119-20.
10. Tao J, Lan Z, Wang Y, et al. Large-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels in Glomerulus: From Cell Signal Integration to Disease// Front Physiol. 2016;7:248.
11. Owolabi OJ, Omogbai EK. Evaluation of the potassium channel activator levcromakalim (BRL38227) on the lipid profile, electrolytes and blood glucose levels of streptozotocin-diabetic rats // J Diabetes. 2013;5(1):88-94.
12. Coetzee WA. Multiplicity of effectors of the cardioprotective agent, diazoxide // Pharmacol Ther. 2013;140(2):167-75.
13. Mundt HM, Matenaer M, Lammert A, et al. Minoxidil for Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease – A Retrospective Cohort Analysis // J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(11):1162-1167.
14. Fan Z, Wen T, Chen Y, et al. Isosteviol Sensitizes sarcKATP Channels towards Pinacidil and Potentiates Mitochondrial Uncoupling of Diazoxide in Guinea Pig Ventricular Myocytes // Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:6362812.

15. Baldev N, Sriram R, Prabu PC, Kurian Gino A. Effect of mitochondrial potassium channel on the renal protection mediated by sodium thiosulfate against ethylene glycol induced nephrothiasis in rat model // *Int Braz J Urol*. 2015;41(6):1116-25.
16. Rajkovic J, Peric M, Stanisic J, et al. Involvement of ATP-sensitive potassium channels in effect of pinacidil on saphenous vein obtained from the patients with and without type 2 diabetes mellitus // *Atherosclerosis*. 2017;263:131.
17. Zhang DM, Chai Y, Erickson JR, Brown JH, Bers DM, Lin YF. Intracellular signalling mechanism responsible for modulation of sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels by nitric oxide in ventricular cardiomyocytes // *J Physiol*. 2014;592(5):971-90.
18. Tessari P. Nitric oxide in the normal kidney and in patients with diabetic nephropathy // *J Nephrol*. 2015;28(3):257-68.
19. Tomlinson JA, Caplin B, Boruc O. Reduced Renal Methylergine Metabolism Protects against Progressive Kidney Damage // *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):3045-59.
20. Serizawa K, Yogo K, Tashiro Y, Koike N, Aizawa K, Hirata M, Ishizuka N. Nicorandil Ameliorated Hypertensive Renal Injury without Lowering Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats // *Pharmacology*. 2013;91(1-2):92-103.
21. Ozturk H, Firat T, Tekce BK, Yilmaz F, Ozturk H. Effects of nicorandil on renal function and histopathology in rats with partial unilateral ureteral obstruction // *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(5):236-245.
22. Zhang YJ, Zhang AQ, Zhao XX, Tian ZL, Yao L. Nicorandil protects against ischaemia-reperfusion injury in newborn rat kidney // *Pharmacology*. 2013;92(5-6):245-56.
23. Ko YG, Lee BK, Kang WC, et al. Preventive effect of pretreatment with intravenous nicorandil on contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography (PRINCIPLE Study) // *Yonsei Med J*. 2013;54(4):957-64.
24. Wang SY, Cui WY, Wang H. The new antihypertensive drug iptakalim activates ATP-sensitive potassium channels in the endothelium of resistance blood vessels // *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36(12):1444-50.
25. Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, Saini M, Saxena KK. Iptakalim: A novel multi-utility potassium channel opener // *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2012;3(1):12-4.
26. Strutynskyi RB, Kotsuruba AV, Rovenets RA, Strutynska NA, Yagupolskii YuL, Sagach VF, Moibenko OO. Biochemical Mechanisms of Cardioprotective Action of the Drug Product Flocalin, ATP-Sensitive K⁺ Channel Opener, in Myocardial Ischemia – Reperfusion // *Int. J. Phys. Pathophys*. 2014;5(3):231-244.
27. Філіпець НД, Гоженко АІ. Функціональні зміни нирок шурів за умов фармакологічної активації АТФ-залежних калієвих каналів // *Вісник Вінницького Національного медичного університету*. 2013;17(2):324-327.
28. Гоженко АІ, Філіпець НД. Зміни показників діяльності нирок за умов поєданого застосування флокаліну та еналаприлу // *Буковинський медичний вісник*. 2013;17(3, ч.2):138-142.
29. Filipets ND, Gozhenko AI. Comparative assessment of nephroprotective properties of potassium and calcium channel modulators in experimental renal injury // *Eksp Klin Farmakol*. 2014;77(1):10-2.
30. Hozhenko AI, Filipets ND. The functional state of the kidneys after adenosine triphosphate-sensitive potassium channels activation in experimental acute hypoxia // *Fiziol Zh*. 2014;60(4):22-9.
31. Гоженко АІ, Філіпець НД, Філіпець ОО, Шухтін ВВ, Дзецох ТІ, Шухтіна ІМ. Вплив активації АТФ-

залежних калієвих каналів флокаліном на стан протеолізу і фібринолізу в умовах експериментального хронічного пошкодження нирок // *Лікарська справа*. 2016;5-6:132-137.

32. Gozhenko AI, Gubsky YuI, Filipets ND, Filipets OO, Gozhenko OA. The experimental investigation of fibrinolytic system under activation of ATP-sensitive potassium channels by flocalin in conditions of acute hypoxic kidney injury // *Ukr. Biochem. J*. 2017;89(4):50-56.

SUMMARY

PHARMACEUTICAL ACTIVATORS OF ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNELS AS POTENTIAL NEPHROPROTECTORS AGAINST GLOMERULAR AND TUBULAR DAMAGE TO THE NEPHRON (REVIEW)

¹Filipets N., ¹Filipets O., ¹Slobodian K., ²Gabunia L., ²Gvishiani M., ²Maxaradze T.

¹Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Considering the incidence, high risk of progression and severe consequences of renal pathology, a preventive therapy as well as correction of kidney dysfunction are issues of a great importance today. An essential condition for an improvement of nephroprotection is a determination of new mechanisms of disturbances and restoration of homeostatic kidney processes. A unique physiological role of ATP-dependent potassium (K_{ATP}) channels and their participation in adaptive-compensatory reactions substantiate the feasibility of search for effective nephroprotectors among pharmacological modulators of their activity. The goal of research – to generalize available scientific data concerning the influence of K_{ATP} channels activators on kidneys for prospective administration of these pharmacological class representatives in nephroprotection. Analysis of renal effects of K_{ATP} channels activators allows stating a fact of perspectivity of the further studies of these pharmacological class representatives as the potential nephroprotectors in glomerular and tubular damage of the nephron.

Keywords: activators of ATP-dependent potassium channels, nephroprotection.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АКТИВАТОРЫ АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕФРОПРОТЕКТОРЫ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КЛУБОЧКОВОГО И КАНАЛЬЦЕВОГО ОТДЕЛОВ НЕФРОНА (ОБЗОР)

¹Филипец Н.Д., ¹Филипец О.О., ¹Слободян К.В., ²Габунія Л.Ю., ²Гвишиани М.Г., ²Махарадзе Т.Г.

¹Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы»; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Учитывая частоту возникновения, закономерное прогрессирование и тяжелые последствия нефрологической

патологии, особую значимость приобретает проблема превентивной терапии и коррекции почечных дисфункций. Необходимым условием для совершенствования медикаментозной нефропротекции является установление новых механизмов нарушения и восстановления гомеостатических процессов почек. Уникальная физиологическая роль и участие в адаптационно-компенсаторных реакциях АТФ-зависимых калиевых (K_{ATP}) каналов обуславливают целесообразность поиска эффективных нефропротекторов среди фармакологических модуляторов их активности.

Цель обзора – обобщение научных сведений, касающихся влияний на почки активаторов K_{ATP} каналов, для применения представителей этого фармакологического класса в нефропротекции.

Анализ нефротропных эффектов активаторов K_{ATP} каналов позволяет сделать вывод о перспективности дальнейших исследований представителей этого фармакологического класса в качестве потенциальных нефропротекторов при повреждении клубочкового и канальцевого отделов нефрона.

რეზიუმე

თანამედროვე შეხედულებები ატფ-დამოკიდებული კალიუმის არხების ფარმაკოლოგიური აქტივატორების ნეფროპროტექციაში გამოყენების პერსპექტივებზე (მიმოხილვა)

¹ნ.ფილიპეცი, ¹ო.ფილიპეცი, ¹კ.სლობიანი, ²ლ.გაბუნია, ²მ.გვიშიანი, ²თ.მასარაძე

¹უკრაინის ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვიცი, უკრაინა;
²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

თუ გავითვალისწინებთ, ხშირად განვითარებადი, პროგრესირებადი ნეფროლოგიური პათოლოგიის რთულ შედეგებს, მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება თირკმლის დისფუნქციის პრევენცია და ფარმაკოლოგიური კორექცია. მედიკამენტოზური ნეფროპროტექციის გასაუმჯობესებლად აუცილებელ პირობას წარმოადგენს დაზიანების ახალი პათოგენეზური მექანიზმების დადგენა და თირკმლის ჰომეოსტატიკური პროცესების აღდგენა. ატფ-დამოკიდებული კალიუმის არხების უნიკალური ფიზიოლოგიური როლი და მონაწილეობა ადაპტაციურ-კომპენსატორულ რეაქციებში საშუალებას იძლევა მოძიებული იქნას ეფექტური ნეფროპროტექტორები მათ ფარმაკოლოგიურ მოდულატორებს შორის.

მიმოხილვას მიზანს წარმოადგენს სამეცნიერო მონაცემების და საკუთარი ექსპერიმენტული კვლევების შედეგების განხილვა, რომლებიც ეხება ატფ-დამოკიდებული კალიუმის არხების აქტივატორების გავლენას თირკმლებზე და მათი დასაბუთებული გამოყენების პერსპექტივას ნეფროპროტექციაში.

ატფ-დამოკიდებული კალიუმის არხების აქტივატორების ნეფროტროპული ეფექტების ანალიზის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა აღნიშნული ფარმაკოლოგიური ჯგუფის წარმომადგენლების შემდგომი კვლევის პერსპექტიულობაზე, როგორც პოტენციურ ნეფროპროტექტორებზე ნეფრონის გორგლოვანი და მილაკოვანი ნაწილების დაზიანების შემთხვევაში.

* * *